

Requested Patent: JP6319563A

Title:

HEPATITIS C VIRAL GENE, OLIGONUCLEOTIDE AND METHOD FOR
DETERMINING HEPATITIS C VIRAL GENOTYPE;

Abstracted Patent: JP6319563;

Publication Date: 1994-11-22;

Inventor(s): OKAMOTO HIROAKI; others: 01;

Applicant(s): IMUNO JAPAN:KK;

Application Number: JP19930147133 19930513;

Priority Number(s): ;

IPC Classification:

C12N15/51; C07K7/08; C07K13/00; C12P21/02; C12Q1/68; G01N33/576;

Equivalents:

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain a gene of a newly elucidated hepatitis C virus (HCV), a specific oligonucleotide, a method for detection thereof and a method for determining the genotype of the HCV.

CONSTITUTION: The polynucleotide has a base sequence described in sequence Nos. 1 to 5. The oligonucleotide is described in sequence No 6. The methods for detecting an HCV gene and determining the genotype use the polynucleotide and oligonucleotide as a primer, a probe, etc. Furthermore, the polypeptide is described in sequence Nos. 15 to 19. Thereby, the HCV gene of the newly found genotype can be detected and the HCV genotype can simultaneously be determined over a wide range.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-319563

(43)公開日 平成6年(1994)11月22日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 12 N 15/51	Z NA			
C 07 K 7/08		8318-4H		
13/00		8318-4H		
C 12 P 21/02	C	8214-4B 9050-4B	C 12 N 15/ 00	A
			審査請求 未請求 請求項の数22 書面 (全 41 頁)	最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-147133	(71)出願人	391039391 株式会社イムノ・ジャパン 東京都杉並区荻窪4丁目28番14-701号
(22)出願日	平成5年(1993)5月13日	(72)発明者	岡本 宏明 栃木県下都賀郡石橋町石橋1560-25

(54)【発明の名称】 C型肝炎ウイルス遺伝子、オリゴヌクレオチド、並びにC型 肝炎ウイルス遺伝子型判定方法

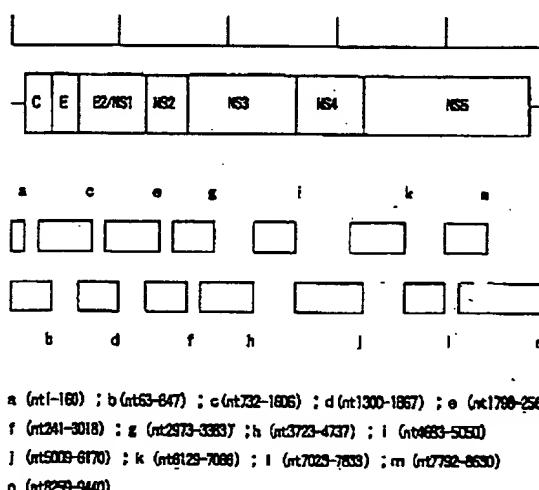
(57)【要約】

【目的】新規に解明されたC型肝炎ウイルス (HCV) の遺伝子、特異オリゴヌクレオチド、これら検出する方法、HCVの遺伝子型を判定する方法等を提供することを目的とする。

【構成】配列番号1ないし5記載の塩基配列を有するボリヌクレオチド、配列番号6記載のオリゴヌクレオチド、これらをプライマー、プローブ等として使用するHCV遺伝子の検出法、遺伝子型判定法の発明、ならびに配列番号15ないし19記載のポリペプタイドの発明である。

【効果】新たに発見された遺伝子型のHCV遺伝子を検出するとともに、広い範囲に涉ってHCV遺伝子型を判定することができる。

塩基配列決定に利用したHCV領域



左側に5'端、右に3'端が並ぶように示している。
塩基配列は5'端からの塩基数 (n t) で示した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】配列番号1記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するC型肝炎ウイルス遺伝子cDNA・HC-G9。

【請求項2】配列番号2記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドYS117・5'。

【請求項3】配列番号3記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドYS117・3'。

【請求項4】配列番号4記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドSR037・5'。

【請求項5】配列番号5記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドSR037・3'。

【請求項6】配列番号1～5記載の塩基配列の一部、またはこれと相補的な塩基配列の一部を構成するポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド。

【請求項7】請求項第6項記載のオリゴヌクレオチドからなるプライマーまたはプライマーペア。

【請求項8】配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチド#321。

【請求項9】配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマー。

【請求項10】配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーと配列番号7ないし9記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーの1種以上からなるプライマーペア。

【請求項11】配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーと配列番号10ないし14記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーの1種以上からなるプライマーペア。

【請求項12】請求項第7項ないし第11項記載のオリゴヌクレオチドプライマーまたはオリゴヌクレオチドプライマーペアを使用するC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法。

【請求項13】請求項第7項ないし第10項記載のオリゴヌクレオチドプライマーペアを使用するC型肝炎ウイルスの遺伝子検出法。

【請求項14】ポリメラーゼチエインリアクション法によりcDNAを増幅することを特徴とする請求項第12項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法または請求項第13項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子検出法。

【請求項15】請求項第11項または第12項記載のオリゴヌクレオチドプライマーを複数組使用し、複数回の増幅を行う請求項第13項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子検出法または第14項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法。

【請求項16】請求項第6項ないし第9項記載の標識ブ

ロープ。

【請求項17】請求項第16項記載の標識プロープを使用したC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法。

【請求項18】配列番号15記載のポリペプタイドHC-G9 Petein、ならびにその部分ペプタイド。

【請求項19】配列番号16記載のポリペプタイドYS117・5' Peptide、ならびにその部分ペプタイド。

【請求項20】配列番号17記載のポリペプタイドYS117・3' Peptide、ならびにその部分ペプタイド。

【請求項21】配列番号18記載のポリペプタイドSR037・5' Peptide、ならびにその部分ペプタイド。

【請求項22】配列番号19記載のポリペプタイドSR037・3' Peptide、ならびにその部分ペプタイド。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、C型肝炎ウイルス（以下「HCV」と略記する）のcDNA遺伝子、これを構成する特異オリゴヌクレオチド、これに由来する蛋白質、ペプタイド、ならびにこれらを用いたHCV遺伝子型判定法に関する。

【0002】

【従来の技術】1988年にHCV遺伝子の一部が解明され発表されて以来、HCV診断への応用可能な数多くの技術が開発され実用化されてきた。これまで、HCV感染によって患者血液中に現われるHCV抗体を検出する抗体検査法、ならびに体内に存在するHCV遺伝子を検出する方法が開発され広く用いられてきたが、さらにHCVの遺伝子型を判定する方法が研究、開発され、本発明者らもこれに深く関与してきた。これらの診断技術に於ける現時点の最重要課題は、高い感度と各遺伝子型に対する高い特異性を実現することである。この技術課題を解決する為には、HCVの各遺伝子型に特異的な遺伝子配列あるいは特異抗原の特定とそれに基づく診断技術の確立が急務である。実際に、いくつかのHCV株について遺伝子の全配列が解明されており、さらに他の株については遺伝子配列の一部が解明され、HCV特異遺伝子の配列の特定あるいはHCV特異アミノ酸配列の特定に利用された。その結果、従来の検査法に比べ、これらの情報に基づいて開発された最近の診断法は高い特異性と感度を有するようになり、これにもとづいて、適切な治療方針を採用できるようになりはじめた。しかし、他方、これらの検査法を用いた場合でも、なお捕捉できないHCV疾患例があることも判明しており、より高い特異性と感度を有する診断法の開発が望まれている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】HCVはその遺伝子配列が初めて解明されてからまだ時間が浅く、ウイルス本体は未だ確認されていない。また、全遺伝子配列が解明されたHCV株もまだ少数であり、HCVの遺伝特性を完全に解明したとは言えないのが実態である。したがって、現在までに発表された遺伝子配列が全てのHCVに共通の情報を提供しているのか否かは明らかでない。完全なHCV診断法を完成させるためには、現在の診断法では捕捉できないHCVの遺伝子特性を解明し、その情報を反映させた診断法の構築が不可欠である。本発明の目的は、今日までのHCV検査法では十分に特徴付けられないHCV株の遺伝子配列を明かにいるとともにし、その遺伝子特性を解明することにより、正確かつ広範な適用範囲をもつ遺伝子型判定法と、これに用いるオリゴヌクレオチド等を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、今日までの各種HCVの検査では十分に特徴付けられないHCV株の遺伝子本体の解明を目的として、鋭意研究を進めたが、その結果、HCV-RNA陽性でありながら、従来の遺伝子型判定法では型判定できなかったヒト検体からRNAを単離し、これを用いて未知のHCV株の全遺伝子配列を決定した。さらに本発明者らは、この新規の遺伝子配列と従来報告された各遺伝子型の公知のHCV遺伝子配列とを比較した結果、本発明のHCV株が公知の遺伝子型のいずれに相当するものではなく、全く別の新しい遺伝子型であることを解明した（発明者らは暫定的にこの遺伝子型を1c型と命名した）。これに基づいて、本発明者らは、1c型遺伝子型に特異的で他の遺伝子型には存在しない遺伝子配列を特定した。この配列を有するオリゴヌクレオチドをプライマーあるいはプローブとして使用することにより1c型の遺伝子型判定が可能になった。さらに公知の遺伝子型を含めた全ての遺伝子型に共通な遺伝子配列を特定するとともに、この配列を有するオリゴヌクレオチドと1c型に特異的な配列を有する本発明のオリゴヌクレオチドをプライマーとして利用することにより一度の検査で遺伝子型の判定が実現できることを見出し、本発明を完成した。本発明のポリヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチドからなるプライマーならびにプローブは、HCV各遺伝子型に共通する遺伝子あるいは型特異的な遺伝子配列に対して特異的に結合することにより作用を発揮するものである。ポリヌクレオチドならびにオリゴヌクレオチドの結合には配列上若干の差異があつても影響を受けないことは周知のことであるから、本発明のポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドに対して若干の置換を有するポリヌクレオチドならびにオリゴヌクレオチドも当然本発明の範囲に包含される。

【0005】すなわち、本発明は公知のHCVとは異なる新しい遺伝子型である1c型を有するHCVたるHCV

-G9のcDNA遺伝子の発明であり、またその特異的遺伝子配列の一部を構成する、あるいはこれに相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドに関する発明であり、具体的には配列番号1ないし5記載の塩基配列、またはこれに相補的な塩基配列の全部あるいは一部を有するポリヌクレオチドあるいはオリゴヌクレオチドの発明である。本発明は、上記オリゴヌクレオチドからなるプライマー、プローブ、あるいは標識されたプローブの発明であり、また配列番号6記載10の塩基配列の全部あるいは一部を有するプライマーあるいはプローブに関する発明である。本発明は、上記プライマーと、配列番号7ないし14記載の遺伝子配列を有するオリゴヌクレオチドからなるプライマーとを組み合わせて利用し、HCV遺伝子の検出、遺伝子型の判定を行なうことができる混合プライマーに関する発明である。また、本発明は上記プライマーあるいはプローブを単独、あるいは同時に使用することによってHCVの遺伝子を検出する方法、または遺伝子型を判定する方法の発明である。

20 【0006】本発明者らは、実施例1に示すように、従来の遺伝子型判定法では型判定ができなかったHCV抗体陽性の複数のヒト検体より所定の方法でRNAを抽出し、HC-G9については全域の遺伝子配列を特定し、該HCVをHC-G9と命名し、残りの2検体についてはその一部の配列を特定し、該検体をS117、SR037と命名した。その塩基配列は配列番号1ないし5記載のとおりである。HC-G9の全遺伝子配列は3'端側に見られたTストレッч部分を除いて9440個の塩基から成り、5'端に341塩基からなる非翻訳領域30を、続いて9033塩基からなり3011アミノ酸をコードする領域が、更にこれに続く3'端に66塩基からなる非翻訳領域より構成されることが判明した。

【0007】本発明者は、実施例2に示すように本発明の対象である上記各株の塩基配列と公知の4つの遺伝子型に属する14株の塩基配列とを比較した、その結果、上記株の塩基配列と既知の遺伝子型配列との間には20%以上の非相同性があり、本発明の遺伝子およびポリヌクレオチドは、いずれの公知遺伝子型にも分類できない新規のものであることが見出された。さらに、本発明者らは、本発明の遺伝子およびポリヌクレオチドについて、一部の遺伝子配列のみが公知であるHCV株に対しても遺伝子配列の比較を行なった。その結果、本発明にかかる遺伝子およびポリヌクレオチドは、上記一部配列のみ判明しているHCVとも別型である独立した遺伝子型として分類されることを見出した。本発明者らは本発明にかかる新規のHCVの遺伝子型を暫定的に1c型と命名した。

40 【0008】本発明者らは、実施例2に示すように1c型HCV株の遺伝子型判定に最適な遺伝子領域としてコア領域を特定した。この領域から1c型特異的配列を有50

する配列番号6記載のオリゴヌクレオチドを得た。

【0009】本発明者らは、HCVの遺伝子検出および遺伝子型判定に用いるべき領域が、1c型遺伝子型においても他の遺伝子型判定の場合と同様にコア領域にあることに注目し、配列番号6記載の本発明のポリヌクレオチドと併用することができるポリヌクレオチドを公知のプライマーのなかから検索した。その結果、配列番号7記載の公知のオリゴヌクレオチドの配列は1c型にもよく保存されており、これがHCVの遺伝子検出および遺伝子型判定に於ける共通プライマーとして利用可能なことが見出した。配列番号6記載の1c型特異的オリゴヌクレオチドプライマーを公知の共通プライマータる配列番号7記載のオリゴヌクレオチドプライマーとを組合せて使用することによって、1c型の遺伝子を特異的に増幅できることを見出した。

【0010】本発明では遺伝子の増幅方法としてポリメラーゼ、チエイン、リアクション法（PCR法）を好適に利用することができる。その際、プライマーペアとしては、配列番号6記載のオリゴヌクレオチドと配列番号9記載のプライマーペアの組合せも好適である。

【0011】PCR法に於いては、第一段階として各遺伝子型に共通な領域を増幅し、第二段階として型特異的な増幅を行うことにより、より高感度にHCV遺伝子の検出と遺伝子型の判定がなされる。この様態のPCR法に使用する好適なオリゴヌクレオチドペアとしては、第一段階用として配列番号7記載のオリゴヌクレオチドと配列番号8記載のオリゴヌクレオチド、第二段階用として配列番号6記載のオリゴヌクレオチドと配列番号9記載のオリゴヌクレオチドを例示することができる。

【0012】また、本発明の方法によれば本発明の新規オリゴヌクレオチド（配列番号6）を配列番号7記載ないし配列番号14の各既知遺伝子型特異的オリゴヌクレオチドプライマーまたは、共通オリゴヌクレオチドプライマーと同時に使用し、PCR法あるいは公知の2段階PCR法使用して、一度の操作によりHCV遺伝子を検出し、また遺伝子型を判定することができる。

【0013】また、本発明者らは公知の宿主に組み込んで発現させ、また常法により化学合成して、本発明のポリペプタイドを得た。

【0014】本発明のポリペプタイドにおけるアミノ酸配列は、公知の遺伝子型HCVにおけるポリペプタイドとコア領域において高い相同意を有するが、エンベロープ（E1）およびE2/NS1ではその相同意が低く、型特異的であることを示している。E1、E2/NS1はウイルス粒子表面に存在する蛋白質と考えられ、この部分に対する抗体を有する症例も少なからず見出される。したがって、本発明のポリペプタイドおよびその部分オリゴペプタイドは1c型特異的に抗エンベロープ抗体の検出系の作成や、HCVワクチンに使用することができる。またNS2～NS5領域はプロテアーゼ等の非

構造蛋白質をコードしていると考えられ、本発明のポリペプタイドおよびその部分オリゴペプタイドは非特異的な抗体検出系やHCV増殖阻害剤の開発に用いることができる。

【0015】

【作用】本発明は、新たに見いだされた遺伝子型である1c型のHCVを含め、従来よりも広汎な遺伝子型のHCVを高感度に検出し、またそのHCVの各遺伝子型と同時に特異的に判定することができる。本発明の遺伝子、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチドプライマー、蛋白質、ペプタイドはCV遺伝子の検出ならびに遺伝子型判定に供することができる。

【0016】

【実施例】以下、本発明の実施例について述べるが、もとより本発明がこれらの実施例に限定されるものではない。

【0017】実施例1

従来の遺伝子型に分類されない複数の新規HCV株を見出し、その全塩基配列および一部の塩基配列を次のようにして決定した。

【0018】（1）RNAの抽出

市販のHCV抗体検査薬および本発明者らによって開発され特許出願中の抗体検査法（特願平2-153401）ならびに、本発明者らによって別途特許出願されたオリゴヌクレオチドプライマーを用いたHCV検出法（特開平5-23200）によりHCV感染が確認されているが、本発明者により別途特許出願されているHCV遺伝子型判定に関する方法（特願平3-307296、4-093960）ではその遺伝子型判定ができなかつた肝炎患者由来の血液検体（HC-G9、YS117、およびSR037）から次のようにしてRNAを抽出した。血清50μlに適量のトリス緩衝液（10mM、pH8.0）を加え、90×103rpmにて15分間の遠心分離を行った。得られたペレットに200mMのNaCl、10mMEDTA、2%（重量/容積）のドデシル硫酸ナトリウム（SDS）と1mg/mlのプロテナーゼKを含むトリス緩衝液（50mM、pH8.0）を加え、60℃で1時間加温し、フェノール/クロロフォルムで抽出を行った後、エタノール沈澱を行ったRNAを得た。

【0019】（2）cDNAの作製

各検体より得たRNAを70℃で1分間加温した後、これを急冷し錆型RNAとした。この錆型RNAサンプルに100ユニットの逆転写酵素（Superscript；GIBCO, BRL）およびオリゴヌクレオチドプライマー20pmolを加え、42℃、1時間反応させてcDNAを得た。

【0020】（3）cDNAのポリメラーゼチエインリアクション（PCR）による増幅

上記の操作により得られた単鎖cDNAについて、図1

に示す領域別に、表1に示す各領域毎に設定したセンス側オリゴヌクレオチドプライマーならびにアンチセンス側オリゴヌクレオチドプライマーからなるプライマーベー
アーチを用いて增幅を行った。增幅は、DNAサーマルサイ
クラー (Perkin-Elmer, Cetus) にG
ene Amp DNA増幅試薬キット (Perkin
-Elmer・Cetus) を用いてSaikiらの方*

*法 [Science, Vol. 239, p 487-49
1 (1988)] に従って35回の増幅サイクルからなるPCR法にて実施した。

【0021】

【図1】

【0022】

【表1】

配列番号: 1

配列の長さ: 9487

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA (HC-G9 cDNA)

GCCAGCCCCC TGATGGGGGC GACACTCCGC CATGAATCAC TCCCCTGTGA GGAACCTACTG 60
 TCTTCACGCA GAAAGCGTCT AGCCATGGCG TTAGTATGAG TGTCTGCGAG CCTCCAGGAC 120
 CCCCCCTCCC GGGAGAGCCA TAGTGGTCTG CGGAACCGGT GAGTACACCG GAATTGCCAG 180
 GACGACCGGG TCCTTTCTTG GATTAACCCG CTCAATGCCT GGAGAGTTGG GCGTGCCCCC 240
 GCAAGACTGC TAGCCGAGTA GTGTTGGTC GCGAAAGGCC TTGTGGTACT GCCTGATAAGG 300
 GTGCTTGCAGA GTGCCCGGG AGGTCTCGTA GACCGTGCAC CATGAGCACG AATCCTAAAC 360
 CTCAAAGAAA AACCAAACGT AACACCAACC GCCGCCACAA GGACGTTAAG TTCCCGGGTG 420
 GCGGCCAGAT CGTTGGCGGA GTTTACTTGT TGCCGCGCAG GGGCCCCAGA GTGGGTGTGC 480
 GCGCGACGAG GAAGACTTCC GAGCGTGCAC AACCTCGCGG GAGGCGTCAG CCTATTCCCA 540
 AGGCCCCCG ACCCGAGGGG AGGTCTGGG CGCAGCCCGG GTACCCCTGG CCCCTCTATG 600
 GCAACGAGGG CTGTGGTGG GCGGGATGGC TCCTGTCCCC CGCGGCTCT CGGCCTAGTT 660
 GGGGCCCTTC TGACCCCCGG CGGAGGTAC GCAATTGGG TAAGGTATC GATAACCTCA 720
 CGTGTGGCTT CGCCGACCTC ATGGGTACA TCCCGCTCGT CGCGCTCTCT CTAGGGGGCG 780
 CTGCCAGAGC TCTGGCACAT GGTGTTAGAG TCCTGGAAGA CGGCCTGAAT TACGCAACAG 840
 GGAACCTCCC CGGTTGCTCT TTTTCTATCT TCTTGCTCGC TCTTCTATCC TGCTGACAG 900
 TCCCTGCTTC GGCGTCTGGA GTGCGCAACT CTTGGGGGT GTACCATGTC ACCAATGATT 960
 GCCCCAATGC GTCCGTTGTC TACGAGACGG AGAACCTGAT CATGCATCTG CCCGGGTGTG 1020
 TGCCCTACGT ACGCGAGGGC AACGCGCTCGA GGTGTTGGGT CTCCCTTAGT CCCACCGTAG 1080
 CCGCCAGGGG TTGCGCGTC CCCGTCACTG AGGTTGGCGC TCGTGTGAC TCGATTGTG 1140
 GGGCCGCTGC GTTCTGTTCG GCTATGTATG TAGGGGACCT ATGCGGCTCC ATCTTCCTTG 1200
 TTGGCCAGAT CTTCACCTTC TCTCCCAGGC ACCATTGGAC GACGCAAGAC TGCAATTGCT 1260
 CCATCTACCC AGGCCATGTG ACAGGTCACTC GAATGGCTTG GGACATGATC ATGAATTGGT 1320

【0023】 (4) cDNAライブライマーの構築による
HC-G9、YS117、およびSR037の塩基配列
の決定

PCRにて増幅した各検体由來の各領域遺伝子をT4ポ

リヌクレオチドカイネース (New England
Biolabs)、T4 DNAポリメラーゼ (Tak
ara Biochemicals) で処理後、M13
ファージベクターに挿入し、クローニ化した。塩基配列

決定はdideoxy chain termination法にて、S sequencing sequence kit ver 2.0 (United States Biochemicals) あるいはAutoRead Sequencing kit (Pharmacia) を用いて行った。各検体について、各領域3クローンを得、それぞれについて配列を決定し、各クローンに共通する塩基、あるいは一致率の高い塩基を採用して配列を決定した。HC-G9については全領域を、YS117ならびにSR037については5'端より63番目の塩基から1867番目の塩基までの配列と8259番目から9440番目までの配列について決定した。配列表1にHC-G9、配列表2にYS117、の5'側、配列表3にYS117、の3'側、配列表4にSR037の5'側、配列表5にSR037の塩基配列の3'側の各塩基配列を示す。表2にHC-G9、YS117、SR037の配列間の相同意を示す。その結果、これら3検体の塩基配列の相同意は95%あり、上

記の3検体のHCVは同一の遺伝子型に分類される。図2にHC-G9とこれまでに全域の塩基配列が解明されている14のHCV株との塩基配列の相同意を示す。その結果、HC-G9はいずれの既知の遺伝子型株の塩基配列とも20%以上の非相同意を示すことが判明した。このことからHC-G9を含む3検体由来のHCVは従来の遺伝子型とは異なる新しい遺伝子型に分類されることを確認した。遺伝子配列に基づく系統分類の推定より、この新たに見いだされた遺伝子型は大きく1型と呼ばれる分類に属し、その分類にはすでにI型、II型が存在し、これらは1aならびに1bと呼称されていることから、これに倣って1c型と暫定的に呼ぶこととした。

【0024】

【図2】

【0025】

【表2】

11

12

CACCCACTGG CGGCCCTAGTG GTGGCACAGC TACTCCGGAT CCCACAAGCT ATCGTGGATA 1380
 TGATAGCTGG TGCCCCACTGG GGTGTCTAG CGGGCCTGGC ATACTACTCC ATGGTGGGGA 1440
 ACTGGGCTAA GGTTGTGGTC GTGCTGCTGC TCTTCGCTGG CGTTGACGCA GAGACCCGGG 1500
 TCACAGGGGG GGCCGCTGGC CACACCGCGT TCGGGTTTGC TAGCTTCCTC GCCCCAGGCG 1560
 CTAAGCAAAA GATCCAGCTC ATAAATACCA ACGGCAGCTG GCACATCAAC AGAACTGCCT 1620
 TGAACTGTAA TGAAAGCTG GATACTGGCT GGCTAGCAGG GCTGCTCTAC TACCACAAGT 1680
 TCAACTCCTC AGGGTGTCCC GAGAGGATGG CTAGTTGCCA ACCTCTTACCC GCCTTCGACC 1740
 AAGGGTGGGG ACCCATCACT CACGAGGGGA ATGCTAGTGA TGACCAAGCGG CCATATTGTT 1800
 GGCACATATGC CCTACGCCCG TGTGGCATTG TGCCAGCGAA AAAGGTTTGC GGGCCTGTAT 1860
 ACTGTTTAC ACCCAGCCCC GTGGTAGTGG GGACGACGGA CAGAGCCCGC GTTCCCTACCT 1920
 ACAGATGGGG TGCCAATGAG ACGGATGTAC TGCTCCTCAA CAACTCTAGG CCGCCAATGG 1980
 GGAATTGGTT TGGGTGTACG TGGATGAATT CTAGTGGCTT CACCAAGACG TGCGGGGCTC 2040
 CGGCCTGCAA CATCGGCCGG AGCGGGAAACA ATACCCCTGCT GTGCCCAACA GATTGCTTCC 2100
 GTAAACATCC GGATGCCACA TACAGCAGGT GCGGCTCTGG TCCCTGGCTT ACCCCTCGAT 2160
 GCTTGGTAGA CTACCCATAC AGGCTCTGGC ACTACCCCTG TACAGTCAAT TACACCATT 2220
 TCAAGATCAG GATGTTTGTG GGCGGGGTTG AGCACAGGCT TGACGCCCG TGCAACTGG 2280
 CGCGGGGAGA GCGCTGCGAT TTGGACGACA GGGATCGGGC CGAGTTGAGC CCTCTGTTGC 2340
 TGTCCACTAC GCAATGGCG GTCCTCCCCCT GCTCATTACAC AACACTGCC CCCCCTGCAA 2400
 CTGGCCTGAT ACATCTCCAC CAGAACATCG TGGACGTGCA GTACCTCTAT GGGTTGAGCT 2460
 CGGCAGTCAC ATCCTGGGTC ATAAAGTGGG AGTACGTTGT GCTCCCTTTC TTGCTGCTAG 2520
 CAGATGCTCG CATTGTTGCC TGCTTGTGGA TGATGCTTCT CATACTCAG GTAGAGGCQ 2580
 CGCTGGAGAA CTTGATAGTT CTCACCGCTG CTTCCCTAGT CGGGACACAT GGCATCGICC 2640
 CCTTCTTCAT CTTTTTTTGT GCAGCTTGGT ACCTAAAAGG CAAGTGGGCC CCTGGACTCG 2700
 CCTATTCGCT CTATGGGATG TGGCCACTGC TCCTGCTTCT CCTGGCGTTG CCCCACGGG 2760
 CATAACGCTT GGATCAGGAG TTGGCGCGT CGTGTGGGGC CACGGTCTTC ATCTGCCTAG 2820
 CGGTGCTCAC TCTATCGCCA TATTACAAAC AGTACATGGC CGCGGGCATC TGGTGGCTGC 2880
 AGTACATGCT GACCAGAGCA GAGGGCGTCC TACAGGTTTG GGTCCCCCG CTCAACGCC 2940
 GAGGAGGGCG CGACGGAGTC GTACTGCTCA CGTGTGTGCT CCACCCGCAC TTGCTCTTG 3000
 AAATCACCAA GATCATGCTG GCCATTCTCG GGCCTTTGTG GATCTTGCAAG GCCAGTCTGC 3060
 TCAAGGTACC GTACTTCGTG CGTGCCACG GTCTCATTAG GCTCTGCATG CTGGTGCAC 3120
 AGACAGCGGG CGGTCAAGTAT GTGCAGATGG CTCTGTTAAA GCTGGGAGCA TTTGCCGGCA 3180

【0026】実施例2

1c型HCV遺伝子型判定法

(1) 1c型HCVの遺伝子型判定に適したプライマーの選択

1c型HCVの遺伝子型の判定に使用するプライマーを選択するために、実施例1によって明らかになった配列に基づき、1c型HCVに於て最も塩基配列がよく保存されており且つ既存の遺伝子型のHCV株とは相同性が低い遺伝子領域を検索した。その結果、遺伝子判定に適した保存領域は他の遺伝子型と同様にコア領域であることが判明した。これに基づき、コア領域より1c型に特

40 異的な遺伝子断片の増幅に適した配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーの選択を行った。その結果、第一段階の遺伝子増幅に使用するオリゴヌクレオチドプライマーとして配列表7および配列表8に記載した#186と#256を選択し、続く第二段階増幅に使用するオリゴヌクレオチドプライマーとして配列表9に記載した#104と本発明の#321(配列表6)プライマーを選択した。#186、#256ならびに#104のオリゴヌクレオチドプライマーは、本発明者らにより既に報告されており(特願平3-307296、特願平4-093960)公知の遺伝子型判定法で使用されているオリ

ゴスクレオチドプライマーであるが、実施例1によって解明された1c型HCVの配列にもとづき、本発明に於いても利用可能であると判断された。これらのオリゴスクレオチドプライマーは、本発明に於いて遺伝子型に特異的な保存塩基配列を増幅する為に使用される。他方、本発明の#321オリゴスクレオチドプライマーは実施例1で解明した1c型についてのみ特異性を有するオリゴスクレオチドプライマーである。

【0027】(2) 本発明の#321を使用したHCV遺伝子の検出と1c型HCVの遺伝子型判定

各遺伝子型のHCV株(HC-J1:I型、HC-J4:II型、HC-J6:III型、HC-J8:IV型)ならびにHC-G9由来のRNAから、#186のプライマーを使用してcDNAを得た。続いてcDNAを#256ならびに#186のプライマーを使用したPCRを利用して第一段階の増幅を行った。第一段階のPCRは、94℃による変性1分、55℃によるプライマー結合反応1分30秒、72℃によるプライマー伸長反応2分を1サイクルとし35サイクル行った。第二段階の増幅は、型特異オリゴスクレオチドプライマーである配列番号11～14記載の#296、#133、#134、#135および本発明の#321プライマー、ならびに型共通オリゴスクレオチドプライマーである配列番号9記載の#104プライマーを用いたPCRにて実施した。第一段階にて増幅された増幅産物の50分の1用量を第二段階増幅のサンプルとしてPCRを行った。反応条件は94℃による変性反応30秒、60℃によるプライマー結合反応30秒、72℃よりなるプライマー伸長反応30秒で、各反応からなる1サイクルを合計30

回繰り返した。第二段階終了後、増幅産物を1.5%のNuSieveならびに1.5%のSeaKem(FMC Bioproducts, U. S. A.)を用いたアガロース電気泳動し、終了後エチジウムプロマイド染色にてDNAを染色し、各バンドの移動位置より遺伝子型を判定した。各検体の増幅産物の移動度は、各遺伝子型別に設定されたプライマーの位置より予想された移動度、すなわち49、144、174、123、200bp(I型、II型、III型、IV型、1c型)の位置に泳動され、各遺伝子型が判別できることが確認された。また、各検体の電気泳動像には予想される遺伝子型のバンドのみが見られ、別の型に相当するバンドが現われることはなかった。従って、本発明によるHCVの遺伝子型判定法は1c型を含めた全ての遺伝子型について十分に高い特異性を有することが証明された。泳動のパターンを図3に示した。

【0028】

【図3】

【0029】実施例3

20 各国別の1c型HCVの出現頻度

日本、中華人民共和国、タイ、インドネシア、ニュージーランドのHCV患者検体を対象に1c型の出現頻度を本発明の実施例2の方法を使用して調べた。その結果は表3に示すように1c型HCVはインドネシアに於いてのみ9.9%の頻度で発見され、限局された地域性を有することが判明した。

【0030】

【表3】

15

16

CCTACATTTA CAACCACCTT TCCCCGCTCC AAGACTGGGC TCACAGCGGT CTGGCGGAC 3240
 TGGCGGTAGC CACTGAACCC GTCATCTTCT CCCGGATGGA AATCAAGACT ATCACCTGGG 3300
 GGGCGGATAC TGCGGCTTGT GGAGACATCA TCAACGGGCT GCCTGTTCC GCCCCGGAGAG 3360
 GGAGAGAGGT GTTGCTGGGA CCAGCCGATG CCCTGACTGA CAAAGGATGG AGGCTTTAG 3420
 CCCCCATCAC GGCTTACGCC CAGCAGACAC GGGGTCTCTT GGGCTGCATC ATCACCCAGCC 3480
 TCACCGGTGCG GGACAAAAAT CAACTGGAGG GGGAAAGTCCA GATTGTGTCT ACCGCAACCC 3540
 AGACGTTCTT GGCTACTTGT GTTAATGGAG TTTGCTGGAC TGTGTATCAT GGGGCCGGAT 3600
 CGACGGACCAT CGCTTCGGCG TCGGGCCCTG TGATCCAGAT GTACACTAAT GTGGACCAGG 3660
 ATTTGGTGGG CTGGCCAGCG CCTCAGGGAG CGCGCTCCCT GACGCCGTGC ACATGCCGGCG 3720
 CCTCGGATCT GTACTTGGTC ACGAGGCACG CGGACGTATC TCCAGTGCAGG CGTCGGGGCG 3780
 ATAACAGGGG AAGTTTACTA TCTCCCCGGC CAATTTCTA TCTAAAGGGA TCCTCGGGAG 3840
 GCCCCCTGCT CTGTCCCCTG GGACATGCCG TGGGCATTT CAGGGCCGCG GTGTGCACCC 3900
 GTGGGGTCGC AAAGGGCGTC GACTTTGTGC CGGTTGAATC CCTAGAGACC ACCATGAGGT 3960
 CCCCAGTGTGTT TACCGACAAT TCCAGCCCTC CGACAGTGCC CCAGAGCTAC CAGGTGGCGC 4020
 ATCTGCACGC TCCCACGTGA AGTGGTAAGA GCACGAAGGT GCGGGCCGCC TATGCGGCTC 4080
 AAGGGTACAA GGTTCTTGTG CTGAACCGT CTGTTGCTGC CACCCCTAGGG TTCGGCGCTT 4140
 ATATGTCAAA GGCCCATGGG ATTGACCCAA ACGTCAGGAC TGGCGTAAGG ACCATTACCA 4200
 CAGGGCTCCC CATCACCCAC TCCACCTACG GCAAATTCTT GGCTGACGGT GGGTGTTCAG 4260
 GAGGGTGCATA TGACATCTA ATATGTGACG AATGTCACTC AGTGGACGCC ACCTCGATTG 4320
 TAGGCATAGG GACTGTCTTG GACCAAGCGG AGACAGCGGG GGTTAGGCTC ACTATCCTCG 4380
 CCACCGCTAC ACCACCTGGC TCCGTACCG TGCCACATTC CAACATCGAG GAAGTTGCAT 4440
 TGTCCACTGA GGGGGAGATA CCATTCTATG GTAAGGCCAT CCCCCTAAAT TACATCAAGG 4500
 GGGGGAGGCA TCTCATTTTC TGTCAATTCCA AGAAGAAGTG CGACGAGCTC GCTGCAAAGC 4560
 TGGTTGGCCT GGGCGTCAAC GCAGTGGCCT TTTACCGCGG CCTCGACGTG TCTGTATCC 4620
 CAACCACAGG AGACGTGTT GTTGTGGCGA CCGACGCCCTT AATGACTGGC TACACCCGGCG 4680
 ATTTCGACTC CGTGATAGAC TGCAACACCT GTGTGCTCCA GACAGTCGAT TTCAGCCTAG 4740
 ACCCTACATT CTCTATTGAG ACTTCCACCG TGCCCCAGGA CGCCGTGTCC CGCTCCCAAC 4800
 GGAGAGGTAG AACCCTGCGG GGGAAAGCATG GTATCTACAG ATATGTGTCA CCCGGGGAGC 4860
 GGGCGTCTGG CATGTTTGAC TCCGTGGTCC TCTGTGAGTG CTATGACGCC GGTTGTGCTT 4920
 GGATGAGCT TACACCCGCC GAGACACCGG TTAGGTTACG GGCATATCTT AACACCCAG 4980
 GGTTGCCCGT GTGCCAGGAC CACTGGAGT TTTGGGAGAG CGTCTTCACCC GGCCTCACCC 5040

【0031】

【発明の効果】従来4つの型に分類されていたHCVの遺伝子型は、本発明者らによって新たに5つに分類され、それぞれ特徴的な塩基配列を有することが見出されたことにもとづき、本発明では、型特異的な配列を有する、あるいは型特異的な配列に相補性を有するオリゴヌクレオチドが提供される。当然、これらのオリゴヌクレオチドは遺伝子增幅に於けるプライマーとしてHCV遺伝子の検出と遺伝子レベルの型判定に利用できる。また適当な標識を加えることによりプローブとして単独に、あるいは遺伝子増幅と組み合わせることで遺伝子レベルの

40 型判定に利用できる。本発明により新たに設定されたオリゴヌクレオチドプライマーを利用して、従来法では判定不可能であった1c型HCVの遺伝子型も判定可能になることから、より完全な判定技術が確立されたと考えられる。また、本発明によって明らかにされた1c型HCVの遺伝子配列より型特異的な抗原位置の推定が可能であり、本発明の蛋白質またはポリペプタイドは遺伝子産物を利用した治療薬開発にも利用できる。

【0032】

【配列表】

17

18

配列番号: 1

配列の長さ: 9487

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA (HC-G9 cDNA)

GCCAGCCCCC TGATGGGGGC GACACTCCGC CATGAATCAC TCCCCTGTGA GGAACTACTG 60
 TCTTCACGCA GAAAGCGTCT AGCCATGGCG TTAGTATGAG TGTGTGCAG CCTCCAGGAC 120
 CCCCCCTCCC GGGAGAGCCA TAGTGGTCTG CGGAACCGGT GAGTACACCG GAATTGCCAG 180
 GACGACCGGG TCCTTTCTTG GATTAACCCG CTCAATGCCT GGAGATTGG GCGTGCCCCC 240
 GCAAGACTGC TAGCCGAGTA GTGTTGGTC GCGAAAGGCC TTGTGGTACT GCCTGATAAG 300
 GTGCTTGCAG GTGCCCCGGG AGGTCTCGTA GACCGTGCAC CATGAGCACG AATCCTAAAC 360
 CTCAAAGAAA AACCAAACGT AACACCAACC GCGGCCACCA GGACGTTAAG TTCCCGGGTG 420
 GCGGCCAGAT CGTTGGCGGA GTTTACTTGT TGCCGCGCAG GGGCCCCAGA GTGGGTGTGC 480
 GCGCGACGAG GAAGACTTCC GAGCGGTGCG AACCTCGCGG GAGGCAGTCAG CCTATTCCCA 540
 AGGCCCCGCCG ACCCGAGGGGA AGGTCTGGG CGCAGCCCCGG GTACCCCTTGG CCCCTCTATG 600
 GCAACGAGGG CTGTGGGTGG GCGGGATGGC TCCTGTCCCC CGCGGGCTCT CGGCCTAGTT 660
 GGGGCCCTTC TGACCCCCGG CGGAGGTACG GCAATTGGG TAAGGTACATC GATAACCTCA 720
 CGTGTGGCTT CGCCGACCTC ATGGGGTACA TCCCCTCGT CGGCAGCTCCT CTAGGGGGCG 780
 CTGCCAGAGC TCTGGCACAT GGTGTTAGAG TCCTGGAAGA CGGCGTGAAT TACGCAACAG 840
 GGAACCTCCC CGGTTGCTCT TTTTCTATCT TCTTGCTCGC TCTTCTATCC TGCCCTGACAG 900
 TCCCTGCTTC GGCGCGTCGGA GTGCGCAACT CTTGGGGGT GTACCATGTC ACCAATGATT 960
 GCCCCAATGC GTCCGTTGTG TACGAGACGG AGAACCTGAT CATGCATCTG CCCGGGTGTG 1020
 TGCCCTACGT ACGCGAGGGC AACGCCTCGA GGTGTTGGGT CTCCCTTAGT CCCACCGTAG 1080
 CGCGCCAGGGGA TTCCGCGCGTC CCCGTCAGTG AGGTTGGCG TCGTGTGCAC TCGATTGTG 1140
 GGGCCGCTGC GTTCTGTTCG GCTATGTATG TAGGGGACCT ATGCGGCTCC ATCTTCTTG 1200
 TTGGCCAGAT CTTCACCTTC TCTCCCAGGC ACCATTGGAC GACGCAAGAC TGCAATTGCT 1260
 CCATCTACCC AGGCCATGTG ACAGGTACATC GAATGGCTTG GGACATGATC ATGAATTGGT 1320

19

20

CACCCACTGG CGCCTTAGTG GTGGCACAGC TACTCCGGAT CCCACAAGCT ATCGTGGATA 1380
 TGATAGCTGG TGCCCCTGG GGTGTCCCTAG CGGGCCTGGC ATACTACTCC ATGGTGGGA 1440
 ACTGGGCTAA GGTTGTGGTC GTGCTGCTGC TCTTCGCTGG CGTTGACGCA GAGACCCGGG 1500
 TCACAGGGGG GGCGCCTGGC CACACCGCGT TCGGGTTGC TAGCTTCCTC GCCCCAGGCG 1560
 CTAAGCAAAA GATCCAGCTC ATAAATACCA ACGGCAGCTG GCACATCAAC AGAACTGCCT 1620
 TGAACGTGAA TGAAAGCTTG GATACTGGCT GGCTAGCAGG GCTGCTCTAC TACCACAAGT 1680
 TCAACTCCTC AGGGTGTCCC GAGAGGATGG CTAGTTGCCA ACCTCTTACC GCCTTCGACC 1740
 AAGGGTGGGG ACCCATCACT CACGAGGGGA ATGCTAGTGA TGACCAAGCGG CCATATTGTT 1800
 GGCACTATGC CCTACGCCCG TGTGGCATTG TGCCAGCGAA AAAGGTTGC GGGCCTGTAT 1860
 ACTGTTTACAC ACCCAGCCCC GTGGTAGTGG GGACGACGGA CAGAGCCGGC GTTCTACCT 1920
 ACAGATGGGG TGCCAATGAG ACGGATGTAC TGCTCCTCAA CAACTCTAGG CCGCCAATGG 1980
 GGAATTGGTT TGGGTGTACG TGGATGAATT CTAGTGGCTT CACCAAGACG TGCGGGGCTC 2040
 CGGCCTGCAA CATCGGGCGG AGCGGGAACA ATACCCCTGCT GTGCCCAACA GATTGCTTCC 2100
 GTAAACATCC GGATGCCACA TACAGCAGGT GCGGCTCTGG TCCCTGGCTT ACCCCTCGAT 2160
 GCTTGGTAGA CTACCCATAC AGGCTCTGGC ACTACCCCTG TACAGTCAAT TACACCATT 2220
 TCAAGATCAG GATGTTTG TGCGGGGTG AGCACAGGCT TGACGCCCG TGCAACTGGA 2280
 CGCGGGGAGA GCGCTGCGAT TTGGACGACA GGGATCGGGC CGAGTTGAGC CCTCTGTTGC 2340
 TGTCCACTAC GCAATGGCAG GTCCCTCCCT GCTCATTAC AACACTGCC CCCCCTGCAA 2400
 CTGGCCTGAT ACATCTCCAC CAGAACATCG TGACGCTGCA GTACCTCTAT GGGTTGAGCT 2460
 CGGCAGTCAC ATCCCTGGTC ATAAAGTGGG AGTACGTTGT GCTCCTCTTC TTGCTGCTAG 2520
 CAGATGCTCG CATTGTGCC TGCTTGTGGA TGATGCTTCT CATACTCTAG GTAGAGACGG 2580
 CGCTGGAGAA CTTGATAGTT CTCAACGCTG CTCCCTAGT CGGGACACAT GGCAATCGICC 2640
 CCTTCTTCAT CTTTTTTGT GCAGCTGGT ACCTAAAAGG CAAGTGGGCC CCTGGACTCG 2700
 CCTAATCCGT CTATGGGATG TGCCACTGC TCTTGCTTCT CCTGGCGTTG CCCCACGGG 2760
 CATAGCCTT GGATCAGGAG TTGGCCCGT CGTGTGGGC CACGGTCTTC ATCTGCTAG 2820
 CGGTGCTCAC TCTATGCCA TATTACAAAC AGTACATGGC CGCGGGCATC TGGTGGCTGC 2880
 AGTACATGCT GACCAGAGCA GAGGGCGCTCC TACAGGTTG GGTCCCCCGG CTCAACGCC 2940
 GAGGAGGGCG CGACGGAGTC GTACTGCTCA CGTGTGTGCT CCACCCGCAC TTGCTTTG 3000
 AAATCACCAA GATCATGCTG GCCATTCTCG GGCCCTTGTG GATCTTGAG GCCAGTCTGC 3060
 TCAAGGTACC GTACTTCGTG CGTGCCACCG GTCTCATTAG GCTCTGCATG CTGGTGGCGCA 3120
 AGACAGCCGG CGGTCACTAT GTGCAGATGG CTCTGTTAAA GCTGGGAGCA TTTGCCGGCA 3180

21

22

CCTACATTAAACACCACCTT TCCCCGCTCC AAGACTGGGC TCACAGCGGT CTGCGCGACC 3240
 TGGCGGTAGC CACTGAACCC GTCATCTTCT CCCGGATGGA AATCAAGACT ATCACCTGGG 3300
 GGGCGGATAC TGCCTGTTGT GGAGAGATCA TCAACGGGCT GCCTGTTCC GCCCCGAGAG 3360
 GGAGAGAGGT GTTGCTGGGA CCAGCCGATG CCCTGACTGA CAAAGGATGG AGGCTTTAG 3420
 CCCCCATCAC GGCTTACGCC CAGCAGACAC GGGGTCTCTT GGGCTGCATC ATCACCAAGCC 3480
 TCACCCGTCG GGACAAATAAAT CAAGTGGAGG GGGAACTCCA GATTGTGTCT ACCGCAACCC 3540
 AGACGTTCTT GGCTACTTGT GTTAATGGAG TTTGCTGGAC TGTGTATCAT GGGGCCGGAT 3600
 CGAGGACCAT CGCTTCGGCG TCGGGCCCTG TGATCCAGAT GTACACTAAT GTGGACCAGG 3660
 ATTTGGTGGG CTGGCCAGCG CCTCAGGGAG CGCGCTCCCT GACGCCGTGC ACATGCCGCG 3720
 CCTCGGATCT GTACTTGGTC ACGAGGCACG CGGACGTATC TCCAGTGGCG CGTCGGGGCG 3780
 ATAACAGGGGG AAGTTTACTA TCTCCCCGGC CAATTCATA TCTAAAGGGG TCCCTGGGAG 3840
 GCCCCCTGCT CTGTCCCATG GGACATGCCG TGGGCATTTT CAGGGCCGCG GTGTGCACCC 3900
 GTGGGGTCGC AAAGGCCGTC GACTTTGTGC CGTTGAATC CCTAGAGACC ACCATGAGGT 3960
 CCCCAGTGT TACCGACAAT TCCAGCCCTC CGACAGTGC CGAGAGCTAC CAGGTGGCGC 4020
 ATCTGCACGC TCCCACGTGA AGTGGTAAGA GCACGAAGGT GCCGGCCGCC TATGCCGCTC 4080
 AAGGGTACAA GGTTCTTGTG CTGAACCGT CTGTTGCTGC CACCCCTAGGG TTCGGCGCTT 4140
 ATATGTCAAA GGCCCATGGG ATTGACCCAA ACGTCAAGGAC TGGCGTAAGG ACCATTACCA 4200
 CAGGCTCCCC CATCACCCAC TCCACCTACG GCAAATTCTT GGCTGACGGT GGGTGGTCAG 4260
 GAGGTGCGTA TGACATCATA ATATGTGACG AATGTCACTC AGTGGACGCC ACCTCGATTC 4320
 TAGGCATAGG GACTGTCTTG GACCAAGCGG AGACAGGGGG GGTTAGGCTC ACTATCCTCG 4380
 CCACCGCTAC ACCACCTGGC TCCGTCACCG TGCCACATTG CAACATCGAG GAAGTTGCAT 4440
 TGTCCACTGA GGGGGAGATA CCATTCTATG GTAAAGGCCAT CCCCCCTAAAT TACATCAAGG 4500
 GGGGGAGGCA TCTCATTTC TGTCTTCCA AGAAGAAGTG CGACGAGCTC GCTGCAAAGC 4560
 TGGTTGGCCT GGGCCTAAC GCAGTGGCCT TTTACCGCGG CCTCGACGTG TCTGTCTCC 4620
 CAACCACAGG AGACGTCGTT GTTGTGGCGA CGCAGCCCTT AATGACTGGC TACACCGCG 4680
 ATTTGACTC CGTGATAGAC TCCAACACCT GTGTCTGCCA GACAGTCGAT TTCAGCCTAG 4740
 ACCCTACATT CTCTATTGAG ACTTCCACCG TGCCCCAGGA CGCCGTGTCC CGCTCCAAAC 4800
 GGAGAGGTAG AACCGGTCGG GGGAAAGCATG GTATCTACAG ATATGTGTCA CCCGGGGAGC 4860
 GGCGCTCTGG CATGTTTGAC TCCGTTGGCCT TCTGTGAGTG CTATGACGCC GGTTGTGCTT 4920
 GGTATGAGCT TACACCCGCC GAGACCACGG TTAGGTTACG GGCATATCTT AACACCCAG 4980
 GGTTGCCCGT GTGCCAGGAC CACTTGGAGT TTTGGGAGAG CGTCTTCACC GGCCTCACCC 5040

23

24

ACATAGATGC CCACTTCCTG TCTCAGACGA AACAGAGCGG GGAAAATTTC CCCTACCTAG 5100
 TCGCATACCA AGCCACCGTG TCGCCTAGAG CTAAAGCTCC TCCCCCGTCA TGGGACCAAA 5160
 TGTGAAAGTG CTTGATAACGG CTCAAGCCCA CCCTCACTGG GGCTACCCCC CTACTATACA 5220
 GACTGGGTGG TGTGAGAAT GAGATCACCC TAACACACCC AATCACCAAG TACATCATGG 5280
 CTTGTATGTC GGCTGACCTG GAGGTCGTCA CTAGCAGTG GGTGCTGGTG GGCAGCGTCC 5340
 TGGCCGCTTT GGCGCTTAC TGCCTGTCTA CAGGCAGCGT GGTCTAGTG GGCAGGATAA 5400
 TCCTAAGCGG GAAGCCGGCA GTCACTTCCTG ACAGGGAGGT TCTCTACCGA GAGTTGATG 5460
 AGATGGAAGA GTGCCCGGCC CACATCCCC ACCTTGAGCA CGGGATGCAT TTGGCTGAAC 5520
 AGTCAAGCA GAAAGCTCTC GGGTTGCTCC AGACAGCATC CAAGCAAGCA GAGACGATCA 5580
 CTCCCGCTGT CCATACCAAT TGGCAGAAAC TCGAQTCTT CTGGGCTAAQ CACATGTQAA 5640
 ACTTCGTCAG CGGGATAACAA TACCTGGCGG GCCTGTCAAC GCTGCCCGT AATCCCGCTA 5700
 TAGCGTCGCT GATGTCGTTT ACAGCCGCGG TGACGAGTCC ACTAACCAACC CAGCAAACCC 5760
 TCCTCTTTAA CATCCTTGGG GGGTGGGTGG CGCGCCAGCT TGCCGCCCA GCTGCCGCCA 5820
 CTGCTTTCGT CGGGCGCTGGT ATTACCGGCG CTGTCATCGG CAGTGTGGC CTAGGGAAGG 5880
 TCCTAGTGGG CATTCTTGCT GGCTACGGGG CTGGTGTGGC GGGGGCCCTT GTGGCTTCA 5940
 AGATCATGAG CGGGGAGGCC CCCACCGCCG AGGATCTAGT CAACCTTCG CCTGCCATCC 6000
 TCTCGCCAGG AGCTCTCGTT GTAGGCCTGG TGTGCGCAGC AATACTACGC CGGCACGTGG 6060
 GCCCTGGCGA GGGCCGGTG CAGTGGATGA ACCGACTGAT AGCGTTGCT TCTCGGGTA 6120
 ACCACGTCTC CCCTACACAC TATGTGCCAG AGAGCGACGC GTCAGTCCTG GTCACACATA 6180
 TCCTCACCAAG CCTCACTGTC ACTCAGCTCC TGAAGGACT CCACGTGTGG ATAAGCTCAG 6240
 ATTGCACCGC CCCGTGTGCT GGTTCTTGGC TCAAAGATGT CTGGGACTGG ATATGCGAGG 6300
 TGCTGAGCGA CTTCAAGAGT TGGCTGAAGG CCAAACCTTAT GCGCAACTG CCCGGGATCC 6360
 CATTGTATC CTGTCACCGC GGGTACCGTG GGGTCTGGCG GGGCGAAGGC ATCATGCACG 6420
 CCCGTTGCC GGTGGAGGCC GATATAACTG GTCATGTCAA AAACCGTTG ATGAGAATCG 6480
 TCGGCCCTAA GACTTGAGC AACACCTGGC GTGGGTGCTT CCCCATCAAC GCCCCACACTA 6540
 CGGGCCCTTG CACACCCCTCC CCAGCGCCGA ACTACACGTT CGCGTTATGG AGGGTGTCCG 6600
 CAGAGGGAGTA TGTGGAGGTA AGGCGGCTGG GGGATTTCGA TTACATCACG GGGGTGACCA 6660
 CTGATAAGAT CAAGTGTCCA TGCCAGGTCC CCTCGCCCGA GTTCTTCACA GAGGTGGATG 6720
 GGGTGCCT ACATAGGTAC GCCCCCCCCT GCAAACCCCT GCTACGGGAT GAGGTGACGT 6780
 TTAGCATCGG GCTCAATGAA TACTTGGTGG GGTCCCAGTT GCCCTGCGAG CCCGAGCCAG 6840
 ACGTAGCTGT ACTGACATCA ATGCTTACAG ACCCCCTCCCA CATCACTGCA GAGACGGCGG 6900

25

26

CGCGTAGACT GAATCGGGGG TCTCCCCCT CCCTGGCTAG CTCTTCTGCC AGCCAATTGT 6960
 CTGCGCCGTC CCTGAAAGCA ACATGTACCA CCCACCATGA CTCTCCAGAC GCTGACCTCA 7020
 TAACAGCCAA CCTCCTGTGG AGGCAGGAGA TGGGGGGGAA CATTACCAAGA GTGGAGTCGG 7080
 AGAATAAGAT CGTCATCCTG GATTCTTCG ACCCGCTCGT GGCGGAGGAG GATGATCGGG 7140
 AGATTTCTGT CCCAGCTGAG ATTCTGCTGA AGTCTAAGAA GTTCCCCCC GCCATGCCTA 7200
 TATGGGCACG GCCAGATTAT AATCCTCCCC TTGTGGAACC ATGGAAGCGC CCGGACTACG 7260
 AACCAACCTT AGTCACGGG TGCCCCCTAC CACCTCCCAA ACCAACTCCG GTGCCGCCAC 7320
 CCCGGAGAAA GAGGACAGTG GTGCTGGATG AGTCTACAGT ATCATCTGCT CTGGCTGAGC 7380
 TTGCCACTAA GACCTTGGC AGCTCTACAA CCTCAGGGCGT GACAAGTGGT GAAGCGGCCG 7440
 AATCCTCCCC GGCGCCCTTCC TGCACGGTG AACTGGACTC CGAAGCTGAA TCTTACTCCT 7500
 CCATGCCCTT TCTCGAGGGGG GAACCGGGGG ACCCCGATCT CAGCGACGGG TCTTGGTCTA 7560
 CCGTAAGCAG TGATGGCGGT ACGGAGGACG TCGTGTGCTG CTCGATGTCC TACTCGTGGA 7620
 CGGGCGCCCT AATTACGCC TGTGCCCGAG AGGAAACCAA ACTCCCCATC AACGCACTGA 7680
 GTAACTCGCT GCTGCCAC CACAATTGG TGTATTCCAC CACCTCTCGC AGCGCTGGCC 7740
 AGAGGCAGAA AAAAGTCACA TTTGACAGGC TGCAGGTCTT GGACGATCAT TACCGGGACG 7800
 TGCTCAAGGA GGCTAAGGCC AAGGCATCCA CAGTGAAGGC TAAATTGCTA TCCGTAGAGG 7860
 AGGCATGTAG CCTGACGCC CCGCACTCCG CCAGATCAAA ATTTGGCTAT GGGGCGAAGG 7920
 ATGTCCGAAG CCATTCCAGT AAGGCCATAC GCCACATTAA CTCCGTGTGG CAAGACCTTC 7980
 TGGAGGACAA TACAACACCT ATAGACACTA CCATCATGGC AAAGAATGAG GTCTTCTGGC 8040
 TGAAGCCCGA AAAGGGGGGC CGCAAGCCCG CTCGTCTTAT CGTGTACCCC GACCTGGGAG 8100
 TCCGCGTATG CGAGAAGAGG CCTTTGTATG ACGTAGTCAA ACAGCTCCCC ATTGCCGTGA 8160
 TGGGAACCTC CTACGGGTTC CAGTACTCAC CAGCGCAGCG GGTGACTTC CTGCTTAATG 8220
 CGTGGAAATC AAAGAAAAAT CCTATGGGGT TTTCTATGA CACCCGTGTGC TTTGACTCGA 8280
 CAGTCACTGA GGCTGATATC CGTACGGAGG AAGACCTCTA CCAATCTTGT GACCTGGTCC 8340
 CTGAGGCCCG CGCGGCCATA AGGTCTCTCA CAGAGAGGCT TTACATCGGG GGCCCGCTTA 8400
 CCAACTCTAA GGGACAAAAC TGCGGTATC GGCGATGCCG CGCGAGCCGC GTGCTGACCA 8460
 CTAGCTGCCG TAACACCATA ACCTGTTATC TCAAGGCCAG TGCAGCCTGT CGAGCTGCAA 8520
 AGCTCCGGGA CTGCACTATG CTCGTGTGCG GCGACGACCT CGTCGTTATC TGTGAGAGCG 8580
 CCGGTGTCCA GGAGGACCGT GCGAACCTGA GAGCCTTCAC GGAGGCTATG ACCAGTACT 8640
 CGGCCCCCCC GGGAGACCCCG CCTCAACCAG AATACGACTT GGAGCTTATA ACATCTTGT 8700
 CCTCCAATGT TTCAGTCGCG CACCGACGGCG CTGGCAAAAG GGTCTACTAT CTGACCCGTG 8760

ATCCTGAGAC TCCCCTCGCG CGTGCCTGCTT GGGAAACAGC AAGACACACT CCAGTGAAC 8820
CCTGGCTAGG CAACATCATC ATGTTGCCG CCACTCTGTG GGTACGGATG GTCCCTATGA 8880
CCCATTTTT CTCCATACTC ATAGCCCAGG AACACCTTGA AAAGGCTCTA GATTGTGAAA 8940
TCTATGGGC CGTGCACTCC GTCCAACCGT TAGATCTACC TGAAATCATT CAAAGACTCC 9000
ACGGCCTCAG CGCCTTCTCG CTCCATAGTT ACTCTCCAGG TGAAATCAAT AGGGTGGCTG 9060
CATGCCCTCAG GAAACTTGGG GTTCCGCCCT TGCGAGCTTG GAGACACCGG GCCCGGAGCG 9120
TCCGGCCAC ACTCCTATCC CAGGGGGGA GAGCCGCTAT ATGCGGTAAG TATCTCTCA 9180
ACTGGCCGGT GAAAACCAAA CTCAAACCTCA CTCCATTACCC GTCCCGGTCT CAGTTGGACT 9240
TGTCCAATTG GTTCACGGGC GGTTACAGCG GGGGAGACAT TTATCACAGC GTGTCTCATG 9300
TCCGGCCCCG CTGGTTCTTC TGGTGCCTAC TCCCTACTTTG AGTGGGGGTA GGCATTTACC 9360
TCCTTCCCAA CGGGTAGACG GTTGGGCAAC CACTCCAGGC CTTTAGGCCG TGTTAAACA 9420
CTCCAGGCCT TTAGGCCCCG TTTTTTTTT TTTTTTTTT TTTTTTTTT TTTTTTTTT 9480
TTTTTTT 9487

[0033]

29

30

配列番号: 2

配列の長さ: 1765

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA (YS117-5' cDNA)

CCATGGCGTT AGTATGAGTG TCGTGCAGCC TCCAGGACCC CCCCTCCCGG GAGAGCCATA 60
 GTGGTCTGCG GAACCGGTGA GTACACCGGA ATTGCCAGGA CGACCGGGTC CTTTCTTGGGA 120
 TCAACCCGCT CAATGCCCTGG AGATTGGGC GTGCCCGGC AAGACTGCTA GCCGAGTAGT 180
 GTTGGGTCGC GAAAGGCCTT GTGGTACTGC CTGATAGGGT GCTTGCAGT GCCCCGGGAG 240
 GTCTCGTAGA CCGTGCACCA TGAGCACAAA TCCTAAACCT CAAAGAAAAA CCAAACGTA 300
 CACCAACCGC CGCCCACAGG ACGTTAAGTT CCCGGGTGGC GGCCAGATCG TTGGCGGAGT 360
 TTACTTGTG 29 CGCGCAGGG GCCCCAGAGT GGGTGTGCGC GCGACGAGGA AGACTTCCGA 420
 GCGGTGCAA CCTCGCGGAA GCGTCAGCC TATCCCCAAG GCCCCGCCAC CCGAGGGTAG 480
 GTCTGGCG CAGCCCGGT ACCCTTGGCC CCTCTATGGC AACGAGGGCT GCGGGTGGC 540
 GGGATGGCTC CTGTCGGGCG GCGGCTCTCG GCCTAGTTGG GGCCCCACTG ACCCCCGGCG 600
 GAGGTACACGC AATTGGGTA AGGTACATCGA TACTCTCACG TGTGGCTTCG CCGACCTCAT 660
 GGGGTACATC CCGCTCGTCG GTGCTCCTCT AGGGGGCGCT GCCAGAGCTC TGGCACACGG 720
 TGTTAGAGTT CTGGAAGACG GCGTGAACTA CGCAACAGGG AACCTTCCCTG GTTGTCTCCTT 780
 TTCTATCTTC TTGCTCGCTC TTCTATCCTG CCTGACAGTC CCTGCTTCGG CCGTCGAAGT 840
 GCGCAACTCA TCAGGGGTGT ACCATGTCAC CAATGATTGC CCCAATGCGT CCGTTGTGTA 900
 CGAGACAGAG AGCCTGATCA TGCATCTGCC CGGGTGTGTG CCCTGCGTAC GCGAGGGCAA 960
 CGCCTCGAGG TGCTGGGTCT CCCTTAGCCC TACCATTGCC GCTAAGGATC CGAGCGTCCC 1020
 CGTCAGTGAG ATTGGCGTC ACGTCGACTT GATCGTCGGG GCGCCCGCGT TCTGTTGGC 1080
 TATGTATGTA GGGGACCTAT GCGGCTCCAT CTTCTCGTT GGCCAGATT TCACCTTCTC 1140
 TCCCAGGCAC CATTGGACGA CGCAGGACTG TAATTGCTCC ATCTACCCGG GCCATGTGAC 1200
 AGGTACATCGA ATGGCTTGGG ACATGATGAT GAATTGGTCA CCCACTGGCG CCCTAGTGAT 1260
 GGCGCAGCTA CTCCGGATCC CACAAGCTGT CGTGGATATG ATAGCCGGTG CCCACTGGGG 1320
 TGTCTAGCG GGCCTGGCAT ACTACTCCAT GGTGGGGAAC TGGGCTAAGG TTGTGGTTGT 1380
 GCTGTTGCTC TTGCTGGCG TCGACCGGA CACCCAGGTC ACAGGAGGCA GCGCTGCCTA 1440
 TGATGCGCGC GGACTTGCTT CCCTTTTCAC CCCAGGGCCT AAGCAAACAA TCCAGCTCAT 1500
 AAATACCAAC GGCAGCTGGC ACATCAACAG GACCGCCTTG AACTGTAATG AAAGCCTGAA 1560
 CACCGCTGG GTAGCAGGCC TGTTCTACTA TCACAAATTG AACTCCTCGG GGTGTCTGA 1620
 GAGGATGGCT AGTTGCCAGC CCCTCACCGC CTTTGACCAA GGGTGGGGAC CCATCACTTA 1680
 CGAGGGGAAT GCTAGCGGCG ACCAACGGCC ATATTGCTGG CACTATGCC CACGCCCCGTG 1740
 CGGTATTGTG CGGGCGAGAG AGGTT 1765

[0034]

配列番号：3

配列の長さ : 1 1 9 1

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA (VS117-3' cDNA)

AACAGTCACT GAGGCTGATA TCCGTACGGA GGAAGACCTC TACCAATCTT GTGACCTGGT 60
CCCCGAGGCC CGCACGGCCA TAAGGTCTCT CACAGAGAGG CTTTACATCG GGGGCCCCCT 120
TACCAATTCC AAGGGACAAA ACTGCAGGCTA TCGGCAGATGC CGTGAAGCG GCGTGCTGAC 180
CACTAGCTGC GGTAAACACCA TAACCTGTAA TCTCAAGGCC AGCGCAGCCT GTGAGCTGC 240
AAAGCTCCAG GACTGCACCA TGCTCGTGTG CGGGCAGCAGC CTCGTCGTTA TCTGTGAGAG 300
CGCCGGTGTGTC CAGGAGGACG CTGCGAGCCT GAGAGCCTTC ACGGAGGCTA TGACCAAGGTA 360
CTCCGCCCTCC CGGGGAGACC CGCCTCAACC AGAATACGAC TTGGAGCTCA TAACATCCTG 420
TTCCCTCCAAC GTGTCAGTCG CGCACGACGG CTCTGGCAAA AGGGTCTACT ATCTGACCCG 480
TGATCCTGAG ACTCCCCCTCG CGCGTGCCTGC TTGGGAGACA GCAAGACACA CTCCAGTGAA 540
CTCCTGGCTA GGCAACATCA TCATGTTTGC CCCCACCTCTG TGGGTACCGA TGGTTCTTAT 600
GACCCATTTC TTTTCATAC TCATAGCCCCA GGAGCACCTT GAAAAGGCTC TAGATTGTGA 660
AATCTATGGA GCCGTACACT CGTCCAACC GCTGGACCTA CCTGAAATCA TTCAAAGACT 720
CCACGGCCTC AGCGCGTTT CGCTCCACAG TTACTCTCCA GGTGAAATCA ATAGGGTGGC 780
TGCATGCCCTC AGAAAACCTG GGGTTCCGCC CTTGCGAGCT TGGAGACACC GGGCCCGGAG 840
CGTCCCGGCC ACACTCCTAT CCCAGGGGGG GAAAGCTGCT ATATGCGGTAA AGTACCTCTT 900
CAACTGGCG GTGAAAACCA AACTCAAAC CACTCCATTAA CGTCCCGCGT CTCAGTTGGA 960
CTTGTCCAAT TGGTTCACGG GCGGCTACAG CGGGGGAGAC ATTATCACA GCGTGCTCTA 1020
TGTCCGGGCC CGTTGGTTCT TCTGGTGCCCT ACTCCTACTT TCAGTGGGGG TAGGCATCTA 1080
TCTCCTTCCC AACCGATAGA CGGTTGGGCA ATCACTCCTA GCCTTGTAGGC CTTATTTAAA 1140
CACTCCAGGC CTTTAGGGCCC TGTTTTTTTTT TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT T 1191

[0035]

33

34

配列番号: 4

配列の長さ: 1765

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA (SR037-5' cDNA)

CCATGGCGTT AGTATGAGTG TCGTGCAGCC TCCAGGACCC CCCCTCCCGG GAGAGCCATA 60
 GTGGTCTGCG GAACCGGTGA GTACACCGGA ATTGCCAGGA CGACCGGGTC CTTCTTGGA 120
 TTAACCCGCT CAATGCCTGG AGATTTGGGC GTGCCCGGC AAGACTGCTA GCCGAGTAGT 180
 GTTGGGTGCG GAAAGGCCTT GTGGTACTGC CTGATAGGGT GCTTGGCAGT GCCCCGGGAG 240
 GTCTCGTAGA CCGTGCACCA TGAGCACGAA TCCTAAACCT CAAAGAAAAA CCAAACGTAA 300
 CACCAACCGC CGCCACAGG ACGTCAAGTT CCCGGGTGGC GGCCAGATCG TTGGCGGAGT 360
 TTACTTGTG 226 CGCGCAGGG GCCCCAGAAAT GGGTGTGCGC GCGACGAGGA AGACTTCCGA 420
 GCGGTGCAA CCTCGCGGAA GCGTCAGCC TATTCCAAG GCGCGCCGAC CGGAGGGTAG 480
 GTCTGGCG CAGCCCGGGT ACCCTTGGCC CCTCTATGGT AACGAGGGCT GTGGGTGGC 540
 GGGATGGCTT CTGTCCCCC GCGGTCCCG GCCTAGTTGG GGCCCCCTTG ACCCCCGGCG 600
 GAGGTACCGC AACTGGGTA AGGTATCGA TACCTCACG TGTGGCTTCG CCGACCTCAT 660
 GGGGTACATC CGCCTCGTCG GTGCTCTT AGGGGGCGCT GCCAGAGCTC TGGCGCATGG 720
 TGTCAAGAGTT CTGGAAGACG GCGTGAATTA TGCAACAGGG AACCTTCCCG GTGCTCTT 780
 TTCTATCTC TTGCTTGCCC TTCTATCCTG CCTGACAGTC CCTGCTTCGG CCGTCGGAGT 840
 GCGCAACTCT TCGGGGGTGT ACCATGTCAC CAATGATTGC CCCAATGCGT CTGTTGTGA 900
 CGAGACAGAG AGCCTGATCA TACATCTGCC CGGGTGTGTG CCCTGCGTAC GCGAGGGCAA 960
 CGCCTCGAGG TGCTGGGTCT CCCTTAGTCC TACTGTTGCC GCTAAGGATC CGAGCGTCCC 1020
 CGTCACTGAG ATTCGACGCC ATGTCACCT GATTGTCGGG GCGCGCTGCGT TCTGTTGGC 1080
 TATGTACGTA GGGGACCTAT GCGGCTCCAT CTTCCTCGTT GGCCAGATTT TCACCCCTCTC 1140
 TCCCAGGCGT CACTGGACGA CGCAGGACTG TAATTGTTCC ATCTACCCAG GCCATGTGAC 1200
 AGGTCACTCGA ATGGCTTGGG ACATGATGAT GAATTGGTCA CCTACTGGCG CCCTAGTGGT 1260
 GCGCGAGCTA CTCCGGATCC CACAAGCTGT CGTGGATATG ATAGCCGGTG CCCACTGGGG 1320
 TGTCTAGCG GGCCTGGCAT ACTATTCCAT GGTGGGGAAC TGGGCTAAGG TTGTTGGTGT 1380
 GCTGCTACTT TTTGCTGGCG TCGATGCAGA GACCCAGGTC TCAGGAGGCT CGCGTGCCTA 1440
 AACACACGTAC GGTCTTACTG CCCTCTTCAG GACAGGGCCCT AATCAAAAAA TCCAGCTCAT 1500
 AAATACCAAC GGCAGCTGGC ATATCAACAG GACCGCCTTG AACTGTAATG AGAGCTTGCA 1560
 CACCGGCTGG CTGGCAGCGC TGTTCTACAC CCACAAGTTC AACTCTTCGG GGTGTTGGA 1620
 GAGGATGGCC AGTTGCCAGC CTCTTCCGC CTTCGACCAA GGGTGGGGAC CCATCACTTA 1680
 CGGGGGGAAT GCTAGCGACG GCCAACGGCC ATATTGCTGG CACTATGCC CACGCCCGTG 1740
 CGGTATTGTG CGGGCGAGAG AGGTT 1765

【0036】

配列番号：5

配列の長さ：1179

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直線状

配列の種類：cDNA to genomic RNA (SR037-3' cDNA)

AACAGTCACT GAGGCTGATA TCCGCACCGA GGAAGACCTC TACCAATCTT GTGACCTGGT 60
 CCCTGAGGCC CGCACGGCCA TAAGGTCCCT CACAGAGAGG CTTTACATCG GGGGCCCGCT 120
 TACCAATTCT AAGGGACAAA ACTGCGGCTA TCGGCATGC CGCGCAAGCG GCGTGCTGAC 180
 CACTAGCTGC GGTAACACCA TAACCTGTTA TCTCAAGGCC AGTGCAGCCT GTCGAGCTGC 240
 AAAGCTCCGG GACTGCACTA TGCTCGTGTG CGGCATGAC CTTGTCGTTA TCTGTGAGAG 300
 CGCCGGTGTG CAGGAGGACG CTGCGAGCCT GAGAGCCTTC ACGGAGGCTA TGACCCAGGTA 360
 CTCTGCCCTT CCGGGAGACC CGCCTCAACC AGAATACGAC TTGGAGGTTA TAACATCCTG 420
 TTCCCTCAAT GTGTCAGTCG CGCACGACGG CGCTGGCAAA AGGGTCTACT ATCTGACCCG 480
 TGATCCTGAG ACCCCCCCTCG CGCGTGCCTGC TTGGGAGAGCA GCAAGACACA CTCCAGTGAA 540
 CTCTGGCTA GGCAACATCA TTATGTTGC CCCCACCTTG TGGGTACGGA TGGTCCTCAT 600
 GACCCATTTC TTCTCCATAC TCATAGCCCA GGAGCACCTT GAAAAGGCTC TAGATTGTGA 660
 AATCTATGGA GCCGTACACT CCATCCAACC GCTGGACCTA CCTGAAATCA TTCAAAGACT 720
 CCACGGCCTC AGCGCGTTT CGCTCCACAG TTACTCTCCA GGTGAAATCA ATAGGGTGGC 780
 TGCATGCCCTC AGAAAACCTTG GGGTTCCGCC CTTGCGAGCT TGGAGACACC GGGCCCGGAG 840
 CGTCCGCGCC ACACCTCTAT CCCAGGGGG GAAAGCCGCT ATATGCGTA AGTACCTCTT 900
 CAACTGGCG GTGAAAACCA AACTCAAAC CACTCCATT ACGTCCCGGT CTCAGTTGGA 960
 CTTGTCAT TTGGTCACGG GCGGCTACAA CGGGGGAGAC ATTTATCACA GCGTGCTCG 1020
 TGTCCGGCCC CGTTGGTTCT TCTGGTGCCT ACTCCTACTC TCAGTGGGG TAGGCATCTA 1080
 TCTCCTTCCC AACCGATAGA CGGTTGGGTA ATCACTCCAA GCCTTTAGGC CCTTTTAAA 1140
 CACTCCAGGC CTTTGGCCC TGTTTTTTT TTTTTTTT 1179

【0037】配列番号：6

配列の長さ：20

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直線状

配列の種類：cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法：E

配列（#321）

AACCTCCGCC GGGGATCAGA 20

【0038】配列番号：7

配列の長さ：20

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

40 トポロジー：直線状

配列の種類：cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法：E

配列（#186）

AYGTACCCCA YGAGRTCGGC 20

（YはTまたはC。RはGまたはA）

【0039】配列番号：8

配列の長さ：20

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

50 トポロジー：直線状

37

配列の種類: cDNA to genomic RNA
 特徴を決定した方法: E
 配列 (# 256)
 CGCGCGMCNA GGAARRCTTC 20
 (MはAまたはC。NはA, T, CまたはG。RはAまたはG)
 【0040】配列番号: 9
 配列の長さ: 20
 配列の型: 核酸
 鎮の数: 一本鎮
 トポロジー: 直線状
 配列の種類: cDNA to genomic RNA
 特徴を決定した方法: E
 配列 (# 104)
 AGRAARRCTT CSGAGCGRTC 20
 (RはGまたはA。SはCまたはG。)
 【0041】配列番号: 10
 配列の長さ: 20
 配列の型: 核酸
 鎮の数: 一本鎮
 トポロジー: 直線状
 配列の種類: cDNA to genomic RNA
 特徴を決定した方法: E
 配列 (# 132)
 YRCCTTGGGC ATAGGCTGAC 20
 (YはTまたはC。RはGまたはA。)
 【0042】配列番号: 11
 配列の長さ: 20
 配列の型: 核酸
 鎮の数: 一本鎮
 トポロジー: 直線状
 配列の種類: cDNA to genomic RNA
 特徴を決定した方法: E
 配列 (# 133)

38

GARCCAWCCT GCCCAYCCYA 20
 (RはGまたはA。WはTまたはA。YはCまたはT。)
 【0043】配列番号: 12
 配列の長さ: 20
 配列の型: 核酸
 鎮の数: 一本鎮
 トポロジー: 直線状
 配列の種類: cDNA to genomic RNA
 特徴を決定した方法: E
 配列 (# 134)
 CCAARAGGGA CGGGARCCCTC 20
 (RはGまたはA。)
 【0044】配列番号: 13
 配列の長さ: 20
 配列の型: 核酸
 鎮の数: 一本鎮
 トポロジー: 直線状
 配列の種類: cDNA to genomic RNA
 特徴を決定した方法: E
 配列 (# 135)
 RCCYTCGTTT CCRTACAGRG 20
 (RはGまたはA。YはCまたはT。)
 【0045】配列番号: 14
 配列の長さ: 20
 配列の型: 核酸
 鎮の数: 一本鎮
 トポロジー: 直線状
 配列の種類: cDNA to genomic RNA
 特徴を決定した方法: E
 配列 (# 296)
 GGATAGGCTG ACGTCTACCT 20
 【0046】

39

40

配列番号：15

配列の長さ：3011

配列の型：アミノ酸

配列の種類：蛋白質 (HC-G9 amino acid)

Met	Ser	Thr	Asn	Pro	Lys	Pro	Gln	Arg	Lys	Thr	Lys	Arg	Asn	Thr
5														15
Asn	Arg	Arg	Arg	Pro	Gln	Asp	Val	Lys	Phe	Pro	Gly	Gly	Gly	Ile
20														30
Val	Gly	Gly	Val	Tyr	Leu	Leu	Pro	Arg	Arg	Gly	Pro	Arg	Val	Gly
35														45
Val	Arg	Ala	Thr	Arg	Lys	Thr	Ser	Glu	Arg	Ser	Gln	Pro	Arg	Gly
50														60
Arg	Arg	Gln	Pro	Ile	Pro	Lys	Ala	Arg	Arg	Pro	Glu	Gly	Arg	Ser
65														75
Trp	Ala	Gln	Pro	Gly	Tyr	Pro	Trp	Pro	Leu	Tyr	Gly	Asn	Glu	Gly
80														90
Cys	Gly	Trp	Ala	Gly	Trp	Leu	Leu	Ser	Pro	Arg	Gly	Ser	Arg	Pro
95														105
Ser	Trp	Gly	Pro	Ser	Asp	Pro	Arg	Arg	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	
110														120
Lys	Val	Ile	Asp	Thr	Leu	Thr	Cys	Gly	Phe	Ala	Asp	Leu	Het	Gly
125														135
Tyr	Ile	Pro	Leu	Val	Gly	Ala	Pro	Leu	Gly	Gly	Ala	Ala	Arg	Ala
140														150
Leu	Ala	His	Gly	Val	Arg	Val	Leu	Glu	Asp	Gly	Val	Asn	Tyr	Ala
155														165
Thr	Gly	Asn	Leu	Pro	Gly	Cys	Ser	Phe	Ser	Ile	Phe	Leu	Leu	Ala
170														180
Leu	Leu	Ser	Cys	Leu	Thr	Val	Pro	Ala	Ser	Ala	Val	Gly	Val	Arg

41	185	190	195
			42
Asn Ser Ser Gly Val Tyr His Val Thr Asn Asp Cys Pro Asn Ala			
200		205	210
Ser Val Val Tyr Glu Thr Glu Asn Leu Ile Met His Leu Pro Gly			
215		220	225
Cys Val Pro Tyr Val Arg Glu Gly Asn Ala Ser Arg Cys Trp Val			
230		235	240
Ser Leu Ser Pro Thr Val Ala Ala Arg Asp Ser Arg Val Pro Val			
235		240	245
Ser Glu Val Arg Arg Arg Val Asp Ser Ile Val Gly Ala Ala Ala			
250		255	260
Phe Cys Ser Ala Met Tyr Val Gly Asp Leu Cys Gly Ser Ile Phe			
265		270	275
Leu Val Gly Gln Ile Phe Thr Phe Ser Pro Arg His His Trp Thr			
280		285	290
Thr Gln Asp Cys Asn Cys Ser Ile Tyr Pro Gly His Val Thr Gly			
295		300	305
His Arg Met Ala Trp Asp Met Met Met Asn Trp Ser Pro Thr Gly			
315		320	325
Ala Leu Val Val Ala Gln Leu Leu Arg Ile Pro Gln Ala Ile Val			
330		335	340
Asp Met Ile Ala Gly Ala His Trp Gly Val Leu Ala Gly Leu Ala			
345		350	355
Tyr Tyr Ser Met Val Gly Asn Trp Ala Lys Val Val Val Val Leu			
360		365	370
Leu Leu Phe Ala Gly Val Asp Ala Glu Thr Arg Val Thr Gly Gly			
375		380	385
Ala Ala Gly His Thr Ala Phe Gly Phe Ala Ser Phe Leu Ala Pro			
390		395	400
Gly Ala Lys Gln Lys Ile Gln Leu Ile Asn Thr Asn Gly Ser Trp			
405		410	415

43

44

His Ile Asn Arg Thr Ala Leu Asn Cys Asn Glu Ser Leu Asp Thr
 420 425 430
 Gly Trp Leu Ala Gly Leu Leu Tyr Tyr His Lys Phe Asn Ser Ser
 435 440 445
 Gly Cys Pro Glu Arg Met Ala Ser Cys Gln Pro Leu Thr Ala Phe
 450 455 460
 Asp Gln Gly Trp Gly Pro Ile Thr His Glu Gly Asn Ala Ser Asp
 465 470 475
 Asp Gln Arg Pro Tyr Cys Trp His Tyr Ala Leu Arg Pro Cys Gly
 480 485 490
 Ile Val Pro Ala Lys Lys Val Cys Gly Pro Val Tyr Cys Phe Thr
 495 500 505
 Pro Ser Pro Val Val Val Gly Thr Thr Asp Arg Ala Gly Val Pro
 510 515 520
 Thr Tyr Arg Trp Gly Ala Asn Glu Thr Asp Val Leu Leu Leu Asn
 525 530 535
 Asn Ser Arg Pro Pro Met Gly Asn Trp Phe Gly Cys Thr Trp Met
 540 545 550
 Asn Ser Ser Gly Phe Thr Lys Thr Cys Gly Ala Pro Ala Cys Asn
 555 560 575
 Ile Gly Gly Ser Gly Asn Asn Thr Leu Leu Cys Pro Thr Asp Cys
 570 575 580
 Phe Arg Lys His Pro Asp Ala Thr Tyr Ser Arg Cys Gly Ser Gly
 585 590 595
 Pro Trp Leu Thr Pro Arg Cys Leu Val Asp Tyr Pro Tyr Arg Leu
 600 605 610
 Trp His Tyr Pro Cys Thr Val Asn Tyr Thr Ile Phe Lys Ile Arg
 615 620 625
 Met Phe Val Gly Gly Val Glu His Arg Leu Asp Ala Ala Cys Asn
 630 635 640
 Trp Thr Arg Gly Glu Arg Cys Asp Leu Asp Asp Arg Asp Arg Ala

45

46

650	655	660
Glu Leu Ser Pro Leu Leu Leu Ser Thr Thr Gln Trp Gln Val Leu		
665	670	675
Pro Cys Ser Phe Thr Thr Leu Pro Ala Leu Ser Thr Gly Leu Ile		
680	685	690
His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val Gln Tyr Leu Tyr Gly Leu		
695	700	705
Ser Ser Ala Val Thr Ser Trp Val Ile Lys Trp Glu Tyr Val Val		
710	715	720
Leu Leu Phe Leu Leu Leu Ala Asp Ala Arg Ile Cys Ala Cys Leu		
725	730	735
Trp Met Met Leu Leu Ile Ser Gln Val Glu Ala Ala Leu Glu Asn		
740	745	750
Leu Ile Val Leu Asn Ala Ala Ser Leu Val Gly Thr His Gly Ile		
755	760	765
Val Pro Phe Phe Ile Phe Phe Cys Ala Ala Trp Tyr Leu Lys Gly		
770	775	780
Lys Trp Ala Pro Gly Leu Ala Tyr Ser Val Tyr Gly Met Trp Pro		
785	790	795
Leu Leu Leu Leu Leu Ala Leu Pro Gln Arg Ala Tyr Ala Leu		
800	805	810
Asp Gln Glu Leu Ala Ala Ser Cys Gly Ala Thr Val Phe Ile Cys		
810	815	820
Leu Ala Val Leu Thr Leu Ser Pro Tyr Tyr Lys Gln Tyr Met Ala		
830	835	840
Arg Gly Ile Trp Trp Leu Gln Tyr Met Leu Thr Arg Ala Glu Ala		
845	850	855
Leu Leu Gln Val Trp Val Pro Phe Leu Asn Ala Arg Gly Gly Arg		
860	865	870
Asp Gly Val Val Leu Leu Thr Cys Val Leu His Pro His Leu Leu		
885	890	895

Phe Glu Ile Thr Lys Ile Met Leu Ala Ile Leu Gly Pro Leu Trp
 900 905 910
 Ile Leu Gln Ala Ser Leu Leu Lys Val Pro Tyr Phe Val Arg Ala
 915 920 925
 His Gly Leu Ile Arg Leu Cys Met Leu Val Arg Lys Thr Ala Gly
 930 935 940
 Gly Gln Tyr Va IGLn Met Ala Leu Leu Lys Leu Gly Ala Phe Ala
 945 950 955
 Gly Thr Tyr Ile Tyr Asn His Leu Ser Pro Leu Gln Asp Trp Ala
 960 965 970
 His Ser Gly Leu Arg Asp Leu Ala Val Ala Thr Glu Pro Val Ile
 975 980 985
 Phe Ser Arg Met Glu Ile Lys Thr Ile Thr Trp Gly Ala Asp Thr
 990 995 1000
 Ala Ala Cys Gly Asp Ile Ile Asn Gly Leu Pro Val Ser Ala Arg
 1005 1010 1015
 Arg Gly Arg Glu Val Leu Leu Gly Pro Ala Asp Ala Leu Thr Asp
 1020 1025 1030
 Lys Gly Trp Arg Leu Leu Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ala Gln Gln
 1035 1040 1045
 Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg
 1050 1055 1060
 Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Ile Val Ser Thr Ala
 1065 1070 1075
 Thr Gln Thr Phe Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr
 1080 1085 1090
 Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Arg Thr Ile Ala Ser Ala Ser Gly
 1095 1100 1105
 Pro Val Ile Gln Met Tyr Thr Asn Val Asp Gln Asp Leu Val Gly
 1110 1115 1120
 Trp Pro Ala Pro Gln Gly Ala Arg Ser Leu Thr Pro Cys Thr Cys

49

50

1025	1030	1035
Gly Ala Ser Asp Leu Tyr Leu Val Thr Arg His Ala Asp Val Ile		
1040	1045	1050
Pro Val Arg Arg Arg Gly Asp Asn Arg Gly Ser Leu Leu Ser Pro		
1055	1060	1065
Arg Pro Ile Ser Tyr Leu Lys Gly Ser Ser Gly Gly Pro Leu Leu		
1070	1075	1080
Cys Pro Met Gly His Ala Val Gly Ile Phe Arg Ala Ala Val Cys		
1085	1090	1095
Thr Arg Gly Val Ala Lys Ala Val Asp Phe Val Pro Val Glu Ser		
1100	1105	1110
Leu Glu Thr Thr Met Arg Ser Pro Val Phe Thr Asp Asn Ser Ser		
1115	1120	1125
Pro Pro Thr Val Pro Gln Ser Tyr Gln Val Ala His Leu His Ala		
1130	1135	1140
Pro Thr Gly Ser Gly Lys Ser Thr Lys Val Pro Ala Ala Tyr Ala		
1145	1150	1155
Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala		
1160	1165	1170
Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala His Gly Ile Asp		
1175	1180	1185
Pro Asn Val Arg Thr Gly Val Arg Thr Ile Thr Thr Gly Ser Pro		
1190	1195	1200
Ile Thr His Ser Thr Tyr Gly Lys Phe Leu Ala Asp Gly Gly Cys		
1205	1210	1215
Ser Gly Gly Ala Tyr Asp Ile Ile Cys Asp Glu Cys His Ser		
1225	1230	1235
Val Asp Ala Thr Ser Ile Leu Gly Ile Gly Thr Val Leu Asp Gln		
1240	1245	1250
Ala Glu Thr Ala Gly Val Arg Leu Thr Ile Leu Ala Thr Ala Thr		
1255	1260	1265

51	52
Pro Pro Gly Ser Val Thr Val Pro His Ser Asn Ile Glu Glu Val	
1270	1275
Ala Leu Ser Thr Glu Gly Glu Ile Pro Phe Tyr Gly Lys Ala Ile	
1385	1290
Pro Leu Asn Tyr Ile Lys Gly Gly Arg His Leu Ile Phe Cys His	
1300	1305
Ser Lys Lys Lys Cys Asp Glu Leu Ala Ala Lys Leu Val Gly Leu	
1315	1320
Gly Val Asn Ala Val Ala Phe Tyr Arg Gly Leu Asp Val Ser Val	
1330	1335
Ile Pro Thr Thr Gly Asp Val Val Val Ala Thr Asp Ala Leu	
1345	1350
et Thr Gly Tyr Thr Gly Asp Phe Asp Ser Val Ile Asp Cys Asn	
1360	1365
Thr Cys Val Val Gln Thr Val Asp Phe Ser Leu Asp Pro Thr Phe	
1375	1380
Ser Ile Glu Thr Ser Thr Val Pro Gln Asp Ala Val Ser Arg Ser	
1390	1395
Gln Arg Arg Gly Arg Thr Gly Arg Gly Lys His Gly Ile Tyr Arg	
1405	1410
Tyr Val Ser Pro Gly Glu Arg Pro Ser Gly Met Phe Asp Ser Val	
1420	1525
Val Leu Cys Glu Cys Tyr Asp Ala Gly Cys Ala Trp Tyr Glu Leu	
1435	1440
Thr Pro Ala Glu Thr Thr Val Arg Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Thr	
1450	1450
Pro Gly Leu Pro Val Cys Gln Asp His Leu Glu Phe Trp Glu Ser	
1465	1470
Val Phe Thr Gly Leu Thr His Ile Asp Ala His Phe Leu Ser Gln	
1480	1485
Thr Lys Gln Ser Gly Glu Asn Phe Pro Tyr Leu Val Ala Tyr Gln	

53

54

1495	1500	1505
Ala Thr Val Cys Ala Arg Ala Lys Ala Pro Pro Pro Ser Trp Asp		
1510	1515	1520
Gln Met Trp Lys Cys Leu Ile Arg Leu Lys Pro Thr Leu Thr Gly		
1525	1530	1535
Ala Thr Pro Leu Leu Tyr Arg Leu Gly Gly Val Gln Asn Glu Ile		
1540	1545	1550
Thr Leu Thr His Pro Ile Thr Lys Tyr Ile Met Ala Cys Met Ser		
1555	1560	1565
Ala Asp Leu Glu Val Val Thr Ser Thr Trp Val Leu Val Gly Gly		
1570	1575	1580
Val Leu Ala Ala Leu Ala Ala Tyr Cys Leu Ser Thr Gly Ser Val		
1585	1590	1595
Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Ser Gly Lys Pro Ala Val Ile		
1600	1605	1610
Pro Asp Arg Glu Val Leu Tyr Arg Glu Phe Asp Glu Met Glu Glu		
1615	1620	1625
Cys Ala Ala His Ile Pro Tyr Leu Glu Gln Gly Met His Leu Ala		
1730	1735	1740
Glu Gln Phe Lys Gln Lys Ala Leu Gly Leu Leu Gln Thr Ala Ser		
1645	1650	1655
Lys Gln Ala Glu Thr Ile Thr Pro Ala Val His Thr Asn Trp Gln		
1660	1665	1670
Lys Leu Glu Ser Phe Trp Ala Lys His Met Trp Asn Phe Val Ser		
1675	1680	1685
Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro Gly Asn Pro		
1690	1695	1700
Ala Ile Ala Ser Leu Met Ser Phe Thr Ala Ala Val Thr Ser Pro		
1705	1710	1715
Leu Thr Thr Gln Gln Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp		
1720	1725	1730

55

Val Ala Ala Gin Leu Ala Ala Pro Ala Ala Ala Thr Ala Phe Val
 1735 1740 1745
 Gly Ala Gly Ile Thr Gly Ala Val Ile Gly Ser Val Gly Leu Gly
 1750 1755 1760
 Lys Val Leu Val Asp Ile Leu Ala Gly Tyr Gly Ala Gly Val Ala
 1765 1770 1775
 Gly Ala Leu Val Ala Phe Lys Ile Met Ser Gly Glu Ala Pro Thr
 1780 1785 1790
 Ala Glu Asp Leu Val Asn Leu Leu Pro Ala Ile Leu Ser Pro Gly
 1795 1800 1805
 Ala Leu Val Val Gly Val Val Cys Ala Ala Ile Leu Arg Arg His
 1810 1815 1820
 Val Gly Pro Gly Glu Gly Ala Val Gin Trp Met Asn Arg Leu Ile
 1825 1830 1835
 Ala Phe Ala Ser Arg Gly Asn His Val Ser Pro Thr His Tyr Val
 1840 1845 1850
 Pro Glu Ser Asp Ala Ser Val Arg Val Thr His Ile Leu Thr Ser
 1855 1860 1865
 Leu Thr Val Thr Gin Leu Leu Lys Arg Leu His Val Trp Ile Ser
 1870 1875 1880
 Ser Asp Cys Thr Ala Pro Cys Ala Gly Ser Trp Leu Lys Asp Val
 1885 1890 1895
 Trp Asp Trp Ile Cys Glu Val Leu Ser Asp Phe Lys Ser Trp Leu
 1900 1905 1910
 Lys Ala Lys Leu Met Pro Gin Leu Pro Gly Ile Pro Phe Val Ser
 1915 1920 1925
 Cys Gin Arg Gly Tyr Arg Gly Val Trp Arg Gly Glu Gly Ile Met
 1930 1935 1940
 His Ala Arg Cys Pro Cys Gly Ala Asp Ile Thr Gly His Val Lys
 1945 1950 1955
 Asn Gly Ser Met Arg Ile Val Gly Pro Lys Thr Cys Ser Asn Thr

57

1960	1965	1970
Trp Arg Gly Ser Phe Pro Ile Asn Ala His Thr Thr Gly Pro Cys		
1975	1980	1985
Thr Pro Ser Pro Ala Pro Asn Tyr Thr Phe Ala Leu Trp Arg Val		
1990	1995	2000
Ser Ala Glu Glu Tyr Val Glu Val Arg Arg Leu Gly Asp Phe His		
2005	2010	2015
Tyr Ile Thr Gly Val Thr Thr Asp Lys Ile Lys Cys Pro Cys Gln		
2020	2025	2030
Val Pro Ser Pro Glu Phe Phe Thr Glu Val Asp Gly Val Arg Leu		
2035	2040	2045
His Arg Tyr Ala Pro Pro Cys Lys Pro Leu Leu Arg Asp Glu Val		
2050	2055	2060
Thr Phe Ser Ile Gly Leu Asn Glu Tyr Leu Val Gly Ser Gln Leu		
2065	2070	2075
Pro Cys Glu Pro Glu Pro Asp Val Ala Val Leu Thr Ser Met Leu		
2080	2085	2090
Thr Asp Pro Ser His Ile Thr Ala Glu Thr Ala Ala Arg Arg Leu		
2095	2040	2045
Asn Arg Gly Ser Pro Pro Ser Leu Ala Ser Ser Ser Ala Ser Gln		
2110	2115	2120
Leu Ser Ala Pro Ser Leu Lys Ala Thr Cys Thr Thr His His Asp		
2125	2130	2135
Ser Pro Asp Ala Asp Leu Ile Thr Ala Asn Leu Leu Trp Arg Gln		
2140	2145	2150
Glu Met Gly Gly Asn Ile Thr Arg Val Glu Ser Glu Asn Lys Ile		
2155	2160	2165
Val Ile Leu Asp Ser Phe Asp Pro Leu Val Ala Glu Glu Asp Asp		
2170	2175	2180
Arg Glu Ile Ser Val Pro Ala Glu Ile Leu Leu Lys Ser Lys Lys		
2185	2190	2195

59

60

The Pro Pro Ala Met Pro Ile Trp Ala Arg Pro Asp Tyr Asn Pro

Pro Leu Val Glu Pro Trp Lys Arg Pro Asp Tyr Glu Pro Pro Leu

Val His Gly Cys Pro Leu Pro Pro Pro Lys Pro Thr Pro Val Pro

Pro Pro Arg Arg Lys Arg Thr Val Val Leu Asp Glu Ser Thr Val

Ser Ser Ala Leu Ala Glu Leu Ala Thr Lys Thr Phe Gly Ser Ser

Thr Thr Ser Gly Val Thr Ser Gly Glu Ala Ala Glu Ser Ser Pro

Ala Pro Ser Cys Asp Gly Glu Leu Asp Ser Glu Ala Glu Ser Tyr

Ser Ser Met Pro Pro Leu Glu Gly Glu Pro Gly Asp Pro Asp Leu

Ser Asp Gly Ser Trp Ser Thr Val Ser Ser Asp Gly Gly Thr Glu

Asp Val Val Cys Cys Ser Met Ser Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Leu

Ile Thr Pro Cys Ala Ala Gln Glu Thr Lys Leu Pro Ile Asn Ala

Leu Ser Asn Ser Leu Leu Arg His His Asn Leu Val Tyr Ser Thr

Thr Ser Arg Ser Ala Gly Gln Arg Gln Lys Lys Val Thr Phe Asp

Arg Leu Gln Val Leu Asp Asp His Tyr Arg Asp Val Leu Lys Glu

Ala Lys Ala Lys Ala Ser Thr Val Lys Ala Lys Leu Leu Ser Val

Glu Glu Ala Cys Ser Leu Thr Pro Pro His Ser Ala Arg Ser Lys

61

62

Phe Gly Tyr Gly Ala Lys Asp Val Arg Ser His Ser Ser Lys Ala

Glu Glu Ala Cys Ser Leu Thr Pro Pro His Ser Ala Arg Ser Lys

Tyr Asp Val Val Lys Gln Leu Pro Ile Ala Val Met Gly Thr Ser

Cys Val Lys Pro Glu Lys Gly Gly Arg Lys Pro Ala Arg Leu Ile

Val Tyr Pro Asp Leu Gly Val Arg Val Cys Glu Lys Arg Ala Leu

Tyr Asp Val Val Lys Gln Leu Pro Ile Ala Val Met Gly Thr Ser

Tyr Gly Phe Gln Tyr Ser Pro Ala Gln Arg Val Asp Phe Leu Leu

Asn Ala Trp Lys Ser Lys Lys Asn Pro Met Gly Phe Ser Tyr Asp

Thr Arg Cys Phe Asp Ser Thr Val Thr Glu Ala Asp Ile Arg Thr

Glu Glu Asp Leu Tyr Gln Ser Cys Asp Leu Val Pro Glu Ala Arg

Ala Ala Ile Arg Ser Leu Thr Glu Arg Leu Tyr Ile Gly Gly Pro

Leu Thr Asn Ser Lys Gly Gln Asn Cys Gly Tyr Arg Arg Cys Arg

Ala Ser Gly Val Leu Thr Thr Ser Cys Gly Asn Thr Ile Thr Cys

Tyr Leu Lys Ala Ser Ala Ala Cys Arg Ala Ala Lys Leu Arg Asp

Cys Thr Met Leu Val Cys Gly Asp Asp Leu Val Val Ile Cys Glu

63

64

Ser Ala Gly Val Gin Glu Asp Ala Ala Asn Leu Arg Ala Phe Thr

Glu Ala Met Thr Arg Tyr Ser Ala Pro Pro Gly Asp Pro Pro Gin

Pro Glu Tyr Asp Leu Glu Leu Ile Thr Ser Cys Ser Ser Asn Val

Ser Val Ala His Asp Gly Ala Gly Lys Arg Val Tyr Tyr Leu Thr

Arg Asp Pro Glu Thr Pro Leu Ala Arg Ala Ala Trp Glu Thr Ala

Arg His Thr Pro Val Asn Ser Trp Leu Gly Asn Ile Ile Met Phe

Ala Pro Thr Leu Trp Val Arg Met Val Leu Met Thr His Phe Phe

Ser Ile Leu Ile Ala Gin Glu His Leu Glu Lys Ala Leu Asp Cys

Glu Ile Tyr Gly Ala Val His Ser Val Gin Pro Leu Asp Leu Pro

Glu Ile Ile Gin Arg Leu His Gly Leu Ser Ala Phe Ser Leu His

Ser Tyr Ser Pro Gly Glu Ile Asn Arg Val Ala Ala Cys Leu Arg

Lys Leu Gly Val Pro Pro Leu Arg Ala Trp Arg His Arg Ala Arg

Ser Val Arg Ala Thr Leu Leu Ser Gin Gly Gly Arg Ala Ala Ile

S Gly Lys Tyr Leu Phe Asn Trp Ala Val Lys Thr Lys Leu Lys

Leu Thr Pro Leu Pro Ser Ala Ser Gin Leu Asp Leu Ser Asn Trp

Phe Thr Gly Gly Tyr Ser Gly Gly Asp Ile Tyr His Ser Val Ser
His Val Arg Pro Arg Trp Phe Phe Trp Cys Leu Leu Leu Ser

Val Gly Val Gly Ile Tyr Leu Leu Pro Asn Arg

[0047]

65

66

配列番号：16

配列の長さ：502

配列の型：アミノ酸

配列の種類：蛋白質 (YS117-5' amino acid)

MetSerThrAsnPro LysProGlnArgLys ThrLysArgAsnThr AsnArgArgProGln
 AspValLysPhePro GlyGlyGlyGlnIle ValGlyGlyValTyr LeuLeuProArgArg
 GlyProArgValGly ValArgAlaThrArg LysThrSerGluArg SerGlnProArgGly
 ArgArgGlnProIle ProLysAlaArgArg ProGluGlyArgSer TrpAlaGlnProGly
 TyrProTrpProLeu TyrGlyAsnGluGly CysGlyTrpAlaGly TrpLeuLeuSerPro
 ArgGlySerArgPro SerTrpGlyProThr AspProArgArgArg SerArgAsnLeuGly
 LysValIleAspThr LeuThrCysGlyPhe AlaAspLeuMetGly TyrIleProLeuVal
 GlyAlaProLeuGly GlyAlaAlaArgAla LeuAlaHisGlyVal ArgValLeuGluAsp
 GlyValAsnTyrAla ThrGlyAsnLeuPro GlyCysSerPheSer IlePheLeuLeuAla
 LeuLeuSerCysLeu ThrValProAlaSer AlaValGluValArg AsnSerSerGlyVal
 TyrHisValThrAsn AspCysProAsnAla SerValValTyrGlu ThrGluSerLeuIle
 MetHisLeuProGly CysValProCysVal ArgGluGlyAsnAla SerArgCysTrpVal
 SerLeuSerProThr IleAlaAlaLysAsp ProSerValProVal SerGluIleArgArg
 HisValAspLeuIle ValGlyAlaAlaAla PheCysSerAlaMet TyrValGlyAspLeu
 CysGlySerIlePhe LeuValGlyGlnIle PheThrPheSerPro ArgArgHisTrpThr
 ThrGlnAspCysAsn CysSerIleTyrPro GlyHisValThrGly HisArgMetAlaTrp
 AspMetMetMetAsn TrpSerProThrGly AlaLeuValMetAla GlnLeuLeuArgIle
 ProGlnAlaValVal AspMetIleAlaGly AlaHisTrpGlyVal LeuAlaGlyLeuAla
 TyrTyrSerMetVal GlyAsnTrpAlaLys ValValValValLeu LeuLeuPheAlaGly
 ValAspAlaAspThr GlnValThrGlyGly SerAlaAlaTyrAsp AlaArgGlyLeuAla
 SerLeuPheThrPro GlyProLysGlnAsn IleGlnLeuIleAsn ThrAsnGlySerTrp
 HisIleAsnArgThr AlaLeuAsnCysAsn GluSerLeuAsnThr GlyTrpValAlaGly
 LeuPheTyrTyrHis LysPheAsnSerSer GlyCysProGluArg MetAlaSerCysGln
 ProLeuThrAlaPhe AspGlnGlyTrpGly ProIleThrTyrGlu GlyAsnAlaSerGly
 AspGlnArgProTyr CysTrpHisTyrAla ProArgProCysGly IleValProAlaArg

GluVal

[0048]

67

配列番号：17

配列の長さ：365

配列の型：アミノ酸

配列の種類：蛋白質 (YS117-3' amino acid)

68

ThrValThrGluAla AspIleArgThrGlu GluAspLeuTyrGln SerCysAspLeuVal
 ProGluAlaArgThr AlaIleArgSerLeu ThrGluArgLeuTyr IleGlyGlyProLeu
 ThrAsnSerLysGly GlnAsnCysGlyTyr ArgArgCysArgAla SerGlyValLeuThr
 ThrSerCysGlyAsn ThrIleThrCysTyr LeuLysAlaSerAla AlaCysArgAlaAla
 LysLeuGlnAspCys ThrMetLeuValCys GlyAspAspLeuVal ValIleCysGluSer
 AlaGlyValGlnGlu AspAlaAlaSerLeu ArgAlaPheThrGlu AlaMetThrArgTyr
 SerAlaProProGly AspProProGlnPro GluTyrAspLeuGlu LeuIleThrSerCys
 SerSerAsnValSer ValAlaHisAspGly SerGlyLysArgVal TyrTyrLeuThrArg
 AspProGluThrPro LeuAlaArgAlaAla TrpGluThrAlaArg HisThrProValAsn
 SerTrpLeuGlyAsn IleIleMetPheAla ProThrLeuTrpVal ArgMetValLeuMet
 ThrHisPhePheSer IleLeuIleAlaGln GluHisLeuGluLys AlaLeuAspCysGlu
 IleTyrGlyAlaVal HisSerValGlnPro LeuAspLeuProGlu IleIleGlnArgLeu
 HisGlyLeuSerAla PheSerLeuHisSer TyrSerProGlyGlu IleAsnArgValAla
 AlaCysLeuArgLys LeuGlyValProPro LeuArgAlaTrpArg HisArgAlaArgSer
 ValArgAlaThrLeu LeuSerGlnGlyGly LysAlaAlaIleCys GlyLysTyrLeuPhe
 AsnTrpAlaValLys ThrLysLeuLysLeu ThrProLeuProSer AlaSerGlnLeuAsp
 LeuSerAsnTrpPhe ThrGlyGlyTyrSer GlyGlyAspIleTyr HisSerValSerHis
 ValArgProArgTrp PhePheTrpCysLeu LeuLeuLeuSerVal GlyValGlyIleTyr
 LeuLeuProAsnArg

[0049]

69

70

配列番号：18

配列の長さ：502

配列の型：アミノ酸

配列の種類：蛋白質 (SR037-5' amino acid)

MetSerThrAsnPro LysProGlnArgLys ThrLysArgAsnThr AsnArgArgProGln
 AspValLysPhePro GlyGlyGlyGlnIle ValGlyGlyValTyr LeuLeuProArgArg
 GlyProArgMetGly ValArgAlaThrArg LysThrSerGluArg SerGlnProArgGly
 ArgArgGlnProIle ProLysAlaArgArg ProGluGlyArgSer TrpAlaGlnProGly
 TyrProTrpProLeu TyrGlyAsnGluGly CysGlyTrpAlaGly TrpLeuLeuSerPro
 ArgGlySerArgPro SerTrpGlyProSer AspProArgArgArg SerArgAsnLeuGly
 LysValIleAspThr LeuThrCysGlyPhe AlaAspLeuMetGly TyrIleProLeuVal
 GlyAlaProLeuGly GlyAlaAlaArgAla LeuAlaHisGlyVal ArgValLeuGluAsp
 GlyValAsnTyrAla ThrGlyAsnLeuPro GlyCysSerPheSer IlePheLeuLeuAla
 LeuLeuSerCysLeu ThrValProAlaSer AlaValGlyValArg AsnSerSerGlyVal
 TyrHisValThrAsn AspCysProAsnAla SerValValTyrGlu ThrGluSerLeuIle
 IleHistLeuProGly CysValProCysVal ArgGluGlyAsnAla SerArgCysTrpVal
 SerLeuSerProThr ValAlaAlaLysAsp ProSerValProVal SerGluIleArgArg
 HisValAspLeuIle ValGlyAlaAlaAla PheCysSerAlaMet TyrValGlyAspLeu
 CysGlySerIlePhe LeuValGlyGlnIle PheThrLeuSerPro ArgArgHisTrpThr
 ThrGlnAspCysAsn CysSerIleTyrPro GlyHisValThrGly HisArgMetAlaTrp
 AspMetMetMetAsn TrpSerProThrGly AlaLeuValValAla GlnLeuLeuArgIle
 ProGlnAlaValVal AspMetIleAlaGly AlaHisTrpGlyVal LeuAlaGlyLeuAla
 TyrTyrSerMetVal GlyAsnTrpAlaLys ValValValValLeu LeuLeuPheAlaGly
 ValAspAlaGluThr GlnValSerGlyGly SerAlaAlaGlnThr ThrTyrGlyLeuThr
 AlaLeuPheArgThr GlyProAsnGlnLys IleGlnLeuIleAsn ThrAsnGlySerTrp
 HisIleAsnArgThr AlaLeuAsnCysAsn GluSerLeuHisThr GlyTrpLeuAlaAla
 LeuPheTyrThrHis LysPheAsnSerSer GlyCysLeuGluArg MetAlaSerCysGln
 ProLeuSerAlaPhe AspGlnGlyTrpGly ProIleThrTyrGly GlyAsnAlaSerAsp
 GlyGlnArgProTyr CysTrpHisTyrAla ProArgProCysGly IleValProAlaArg

GluVal

[0050]

71

配列番号：19

配列の長さ：365

配列の型：アミノ酸

配列の種類：蛋白質 (SR037-3' amino acid)

72

ThrValThrGluAla AspIleArgThrGlu GluAspLeuTyrGln SerCysAspLeuVal
 ProGluAlaArgThr AlaIleArgSerLeu ThrGluArgLeuTyr IleGlyGlyProLeu
 ThrAsnSerLysGly GlnAsnCysGlyTyr ArgArgCysArgAla SerGlyValLeuThr
 ThrSerCysGlyAsn ThrIleThrCysTyr LeuLysAlaSerAla AlaCysArgAlaAla
 LysLeuArgAspCys ThrMetLeuValCys GlyAspAspLeuVal ValIleCysGluSer
 AlaGlyValGlnGlu AspAlaAlaSerLeu ArgAlaPheThrGlu AlaMetThrArgTyr
 SerAlaProProGly AspProProGlnPro GluTyrAspLeuGlu LeuIleThrSerCys
 SerSerAsnValSer ValAlaHisAspGly AlaGlyLysArgVal TyrTyrLeuThrArg
 AspProGluThrPro LeuAlaArgAlaAla TrpGluThrAlaArg HisThrProValAsn
 SerTrpLeuGlyAsn IleIleMetPheAla ProThrLeuTrpVal ArgMetValLeuMet
 ThrHisPhePheSer IleLeuIleAlaGln GluHisLeuGluLys AlaLeuAspCysGlu
 IleTyrGlyAlaVal HisSerIleGlnPro LeuAspLeuProGlu IleIleGlnArgLeu
 HisGlyLeuSerAla PheSerLeuHisSer TyrSerProGlyGlu IleAsnArgValAla
 AlaCysLeuArgLys LeuGlyValProPro LeuArgAlaTrpArg HisArgAlaArgSer
 ValArgAlaThrLeu LeuSerGlnGlyGly LysAlaAlaIleCys GlyLysTyrLeuPhe
 AsnTrpAlaValLys ThrLysLeuLysLeu ThrProLeuProSer AlaSerGlnLeuAsp
 LeuSerAsnTrpPhe ThrGlyGlyTyrAsn GlyGlyAspIleTyr HisSerValSerArg
 ValArgProArgTrp PhePheTrpCysLeu LeuLeuLeuSerVal GlyValGlyIleTyr
 LeuLeuProAsnArg

[表1]

配列決定に使用したプライマーの配列ならびに位置

番号	配列（5' 端より3' 端へ）	5' 端からの位置
#345	5'-GTTGCCACTATGCCCTACGC-3'	nt1798-1817 (S)
#344	GCAGGGAGTTGGTGATGTCA	nt2999-3018 (A)
#347	TGTGTGCTCCACCCGCACTT	nt2973-2992 (S)
#352	TATCGCCCCGACGCCGCACT	nt3864-3883 (A)
#350	TCGGACCTTACTTGGTCAC	nt3723-3742 (S)
#349	GGCTGAAATCGACTGTCTGG	nt4718-4737 (A)
#354	GTTTTGGGAGAGCGTCTTC	nt5009-5028 (S)
#356	AGCGACTGACCGCGTCGCTCT	nt6151-6170 (A)
#342	TCCCCCACGCACTACGTGCC	nt6129-6148 (S)
#344	GTGATGTTGCCGCCATCTC	nt7049-7066 (A)
#358	ACAGCCAAACCTCCTGTGGAG	nt7023-7042 (S)
#360	CYGTGGATGCCCTGGCCTTA	nt7814-7833 (A)
#335	ACCAAGGACGTGCTCAAGGAG	nt7792-7811 (S)
#316	CATAGGCTCCGTGAAGGCTC	nt8611-8630 (A)

(S) : センス、(A) : アンチセンス

[表2]

HC-G9、YS117、SR037同の領域別塩基配列相同性

領域	塩基長 (アミノ酸長)	配列の相同性 (%)	
		塩基配列	アミノ酸配列
5' 非翻訳域	259	99. 6-100	
コア領域	573 (191)	96. 2-97. 4	99. 0-99. 5
エンベロープ	576 (192)	92. 9-95. 0	93. 2-97. 4
E2/NS1	357 (119)	84. 3-87. 4	76. 5-82. 4
NS5	1096 (365)	96. 5-97. 6	98. 6-98. 9
3' 非翻訳域	66	90. 5-92. 1	
合 計	2927 (867)	94. 5-95. 6	94. 7-96. 2

[表3]

1c型HCVの出現頻度

国名	1c型HCVの出現率
	1c型の数/検査総数 (%)
日本	0/670 (0%)
中華人民共和国	0/262 (0%)
タイ	0/64 (0%)
インドネシア	8/81 (9. 9%)
ニュージーランド	0/60 (0%)

【図面の簡単な説明】

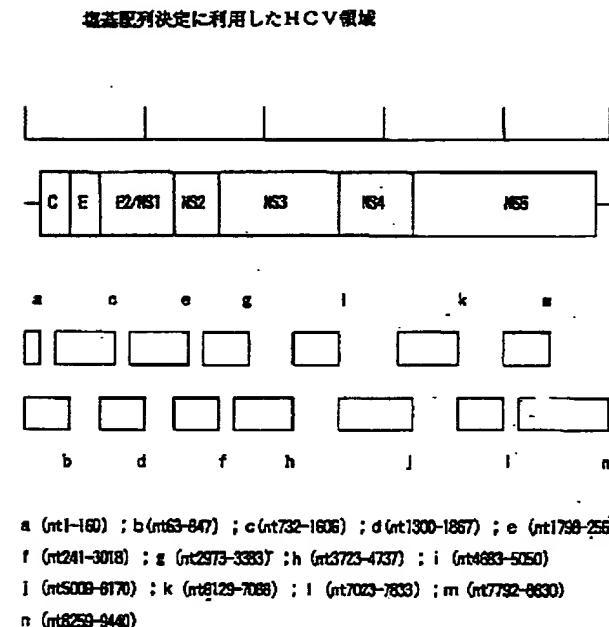
50 図1: HCV遺伝子配列決定に利用した増幅領域を示す

図

図2: HC-G9とこれまでに全域の塩基配列が解明されている14のHCV株との塩基配列の相同性を示す図。

図3: 実施例2にて行った電気泳動試験の泳動パターンを示す電気泳動写真。(a)に従来法による判定を示す。

【図1】

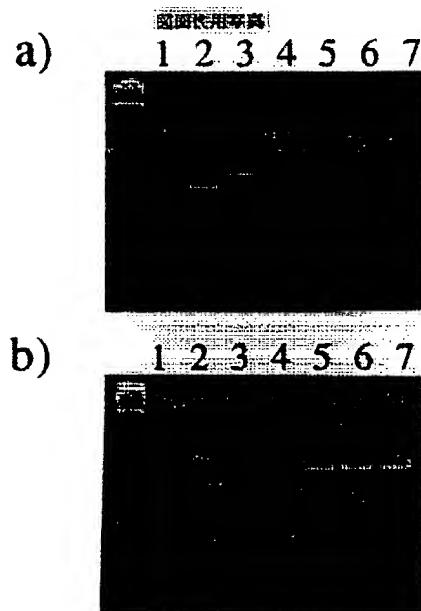


左端に5'端、右に3'端が示すように示している。

塩基配列は5'端からの塩基数(nt)で示した。

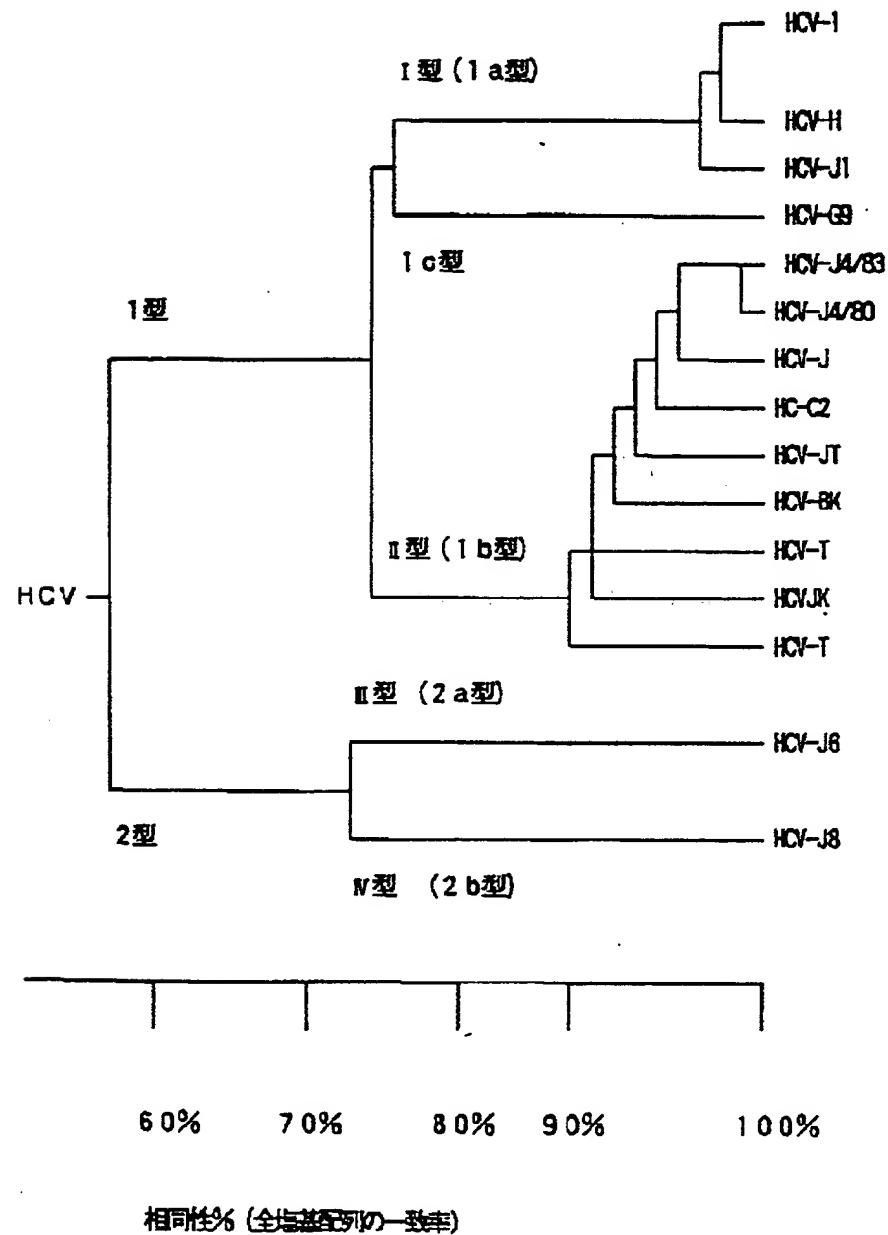
【図3】

各遺伝子型サンプルの電気泳動写真



【図2】

これまでに全塩基配列が公表されたHCV株との塩基配列の相同性



フロントページの続き

(51) Int.Cl. 5

C 12 Q 1/68
G 01 N 33/576

識別記号 庁内整理番号

A 7823-4B
Z 8310-2J

F I

技術表示箇所

(41)

特開平6-319563

// G 0 1 N 33/53
C 0 7 K 99:00

D 8310-2 J